Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

DIE KLINISCHE RELEVANZ DER PLASMAKONZENTRATION DES KARZINOEMBRYONALEN ANTIGENS BEI DER POSTOPERATIVEN VERLAUFSKONTROLLE VON KARZINOMEN DES VERDAUUNGSTRAKTES

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ludwig Schmid

aus Eichstätt

Würzburg, 17. Dezember 1979

1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

DIE KLINISCHE RELEVANZ DER PLASMAKONZENTRATION DES KARZINOEMBRYONALEN ANTIGENS BEI DER POSTOPERATIVEN VERLAUFSKONTROLLE VON KARZINOMEN DES VERDAUUNGSTRAKTES

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ludwig Schmid

aus Eichstätt

Würzburg, 17. Dezember 1979

Referent: Privatdozent Dr. med. I. O. Auer

Korreferent: Professor Dr. med. H. A. Kühn

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 22.2.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meiner Mutter

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0012

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Rezidivdiagnostik im Rahmen der Tumornachsorge	1
1.2.	Karzinoembryonales Antigen	2
1.2.1.	Entdeckung	2
1.2.2.	Physikalisch-chemische Daten und Gewebelokalisation	2
2.	Literaturüberblick und Fragestellung	3
3.	Methodik	5
3.1.	Plasmagewinnung	5
3.2.	Plasma-CEA-Bestimmung	5
3.2.1.	Testprinzip	5
3.2.1.1.	CEA-Extraktion	5
3.2.1.2.	Antigen-Antikörper-Reaktion	6
3.2.1.3.	Auswertung	6
3.2.1.4.	Bestimmung von CEA-Titern über 20 ng/ml	6
3.2.2.	Testablauf im Einzelnen	7
3.2.2.1.	CEA-Extraktion und Dialyse	7
3.2.2.2.	Ansetzen der CEA-Standardlösungen zur Erstellung einer Eichkurve	8
3.2.2.3.	Antigen-Antikörper-Reaktion	8
3.2.2.4.	Auswertung	9

Seite

3.2.2.5. Ermittlung von CEA-Konzentrationen jenseits von 20 ng/ml 9

3.2.2.6. Qualitätskontrollen und Toleranzgrenzen 10

4. Patientengut 11

4.1. Präoperative Plasma-CEA-Werte 11

4.2. Postoperative Verlaufskontrolle 12

5. Ergebnisse 14

5.1. Präoperative Plasma-CEA-Konzentration bei Karzinomen des Gastrointestinaltraktes 14

5.2. Beurteilung der Vollständigkeit der Tumorresektion in der unmittelbar postoperativen Verlaufskontrolle 17

5.2.1. Palliativ operierte Patienten 17

5.2.2. Kurativ operierte Patienten 17

5.3. Erkennung von Tumorrezidiv oder Fernmetastasierung in der Langzeitverlaufskontrolle mit Hilfe der Plasma-CEA-Bestimmung 19

5.3.1. Einmalige Plasma-CEA-Bestimmung 20

5.3.2. Langzeitverlaufskontrolle 23

5.3.2.1. Plasma-CEA-Verlauf in Abhängigkeit von der klinischen Diagnose 23

5.3.2.1.1. Kurativ operierte Patienten 23

5.3.2.1.1.1. Rezidivfreie Patienten 25

Seite

5.3.2.1.1.2. Patienten mit Rezidiv 29

5.3.2.1.1.2.1. Kasuistik 29

5.3.2.1.1.2.2. Patienten mit Fernmetastasen 41

5.3.2.1.1.2.3. Patienten mit lokalem Rezidiv 44

5.3.2.1.2. Palliativ operierte Patienten 46

5.3.2.2. Haupttendenzen der CEA-Verlaufskurven 48

5.3.2.2.1. Steil ansteigende CEA-Verlaufskurven 48

5.3.2.2.2. Flach ansteigende CEA-Verlaufskurven 51

5.3.2.2.3. Gleichbleibende oder unter 2,5 ng/ml schwankende CEA-Werte 52

5.3.2.2.4. Abfallende CEA-Verlaufskurven 52

6. Diskussion 53

6.1. Präoperative CEA-Werte und ihre prognostische Bedeutung 53

6.2. Interpretation des unmittelbar postoperativen Verlaufs 55

6.3. Aussagekraft einzelner postoperativ bestimmter CEA-Werte 57

6.4. Klinische Relevanz des CEA-Langzeitverlaufs 58

6.4.1. Steil ansteigende CEA-Verlaufskurven 58

6.4.2. Flach ansteigende CEA-Verlaufskurven 60

6.4.3. Gleichbleibend niedrige oder im unteren Konzentrationsbereich schwankende CEA-Werte 64

Seite

6.5. Praktische Anwendbarkeit des CEA-Tests 66

7. Zusammenfassung 67

8. Literaturverzeichnis 69

1. E I N L E I T U N G

1.1. REZIDIVDIAGNOSTIK IM RAHMEN DER TUMORNACHSORGE

In der Bundesrepublik Deutschland starben im Jahre 1976 rund 43 100 Einwohner an Karzinomen des Magens oder Dickdarms (57). Sieht man vom Frühkarzinom ab, erliegen 70 - 80 % der operierten Magenkarzinompatienten innerhalb von fünf Jahren ihrem Leiden (5,44). Mehr als die Hälfte davon sterben an einem lokalen Rezidiv (7,66). Eine günstigere Prognose haben die resezierbaren kolorektalen Karzinome mit einer Fünfjahresüberlebensrate, die je nach Grad der Karzinomausdehnung zwischen 25 und 75 % schwankt (1,58). Die Mehrzahl der lokalen Rezidive sowohl der Magen- als auch der Kolon-Rektum-Karzinome treten bereits zwei Jahre nach der Operation auf (20,23,43,45,49,50,51).

Eine gut organisierte Tumornachsorge, die sowohl von der Klinik als auch von den niedergelassenen Ärzten getragen wird, ist unabdingbare Voraussetzung für eine frühzeitige Rezidiv-Diagnose (58), von der die Überlebenschance des Patienten bei einer therapeutischen Intervention abhängt. Jede sich bietende diagnostische Möglichkeit sollte genutzt werden. Neuere Verfahren wie die Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens im Plasma müssen, bevor sie zur Anwendung auf breiter Basis empfohlen werden können, zuerst

in klinischen Studien auf ihre Tauglichkeit als Rezidivindikator bei der postoperativen Überwachung von Tumorpatienten überprüft werden.

1.2. KARZINOEMBRYONALES ANTIGEN

1.2.1. Entdeckung

1965 beschrieben Gold und Freedman ein aus Kolonkarzinomgewebe gewonnenes Tumorantigen (12), das sie kurz darauf auch in anderen Karzinomen des Verdauungstraktes und in embryonalen entodermalen Organen fanden (13). Seiner Herkunft nach nannten sie es karzino-embryonales Antigen, abgekürzt CEA. In der Folgezeit entwickelte Thomson, ein Mitarbeiter Golds, einen Radioimmunoassay zum Nachweis von CEA im Patientenserum. Seine 1969 erschienene Veröffentlichung (61), in der er über erhöhte Serum-CEA-Konzentrationen bei Patienten mit Kolonkarzinom berichtete, gab den Anstoß zu zahlreichen weiteren Untersuchungen mit der Fragestellung der klinischen Anwendbarkeit des CEA.

1.2.2. Physikalisch-chemische Daten und Gewebelokalisation

Das karzino-embryonale Antigen ist ein überwiegend aus Kohlenhydraten zusammengesetztes, in PCA lösliches Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 200 000 (61)

und einem isoelektrischen Punkt von 4,8 (48). CEA wird im Glykokalix, einer lumenwärts der Zellmembran von Kolonkarzinomzellen aufsitzenden Schleimschicht gefunden (11,14,15,25,26,60).

2. L I T E R A T U R Ü B E R B L I C K U N D F R A G E S T E L L U N G

In zahlreichen retrospektiven und prospektiven Untersuchungen wurde bisher die Eignung der CEA-Bestimmung zur Erstdiagnose von Malignomen des Verdauungstraktes geprüft (2,3,4,17,21,31,39,40). Wegen der mangelnden Spezifität des CEA-Tests, bedingt durch das Vorkommen erhöhter CEA-Werte bei einer Vielzahl differentialdiagnostisch wichtiger nichtmaligner Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (3,4,17, 29), kann die CEA-Bestimmung nicht als "Karzinomsuchtest" verwendet werden, zumal eine große Zahl falsch negativer Ergebnisse vor allem bei Tumorfrühstadien hingenommen werden muß.

Nachdem das CEA in der Primärdiagnose, abgesehen von der Anwendung als Diagnosehilfe bei Fernmetastasen (3,4,11), die ursprünglich an den Test geknüpften Erwartungen nicht erfüllt hatte, wandten sich einige Untersucher der Frage zu, ob die CEA-Bestimmung zur postoperativen Überwachung von Karzinompatienten geeignet sei. Inzwischen liegen nicht

wenige Berichte vor, die der Plasma-CEA-Bestimmung eine hohe klinische Wertigkeit bei der postoperativen Verlaufskontrolle zur Erfassung von "Rezidiv und Metastasierung" ("recurrence") bescheinigen (4,21,34,53,61). Jedoch werden in den meisten dieser Veröffentlichungen lokale, zum Teil operable Tumorrezidive und Fernmetastasen trotz beachtlicher prognostischer Unterschiede gleichbedeutend zusammengefaßt.

Geht man von der aus den Untersuchungen zur Erstdiagnose gastrointestinaler Karzinome gewonnenen Erkenntnis aus, daß die Höhe des CEA-Titers im allgemeinen von der Ausdehnung des Primärtumors abhängt (3,6,34), sollte man ein analoges Verhalten der CEA-Spiegel auch bei unterschiedlicher Größe eines Rezidivtumors erwarten können. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit zwischen Fernmetastasen, ausgedehnt infiltrierenden und lokal begrenzten Rezidiven unterschieden. Wir untersuchten innerhalb eines Zeitraumes von 38 Monaten die klinische Aussagekraft der Plasma-CEA-Konzentration

1. präoperativ in Bezug auf die Rezidivprognose
2. bei der unmittelbar postoperativen Verlaufskontrolle zur Beurteilung des Therapieerfolges nach Resektion von Karzinomen des Verdauungstraktes
3. bei der Langzeitverlaufskontrolle zur Erfassung von Tumorrezidiv und/oder Fernmetastasierung.

3. METHODIK

3.1. PLASMAGEWINNUNG

Für jede CEA-Bestimmung wurden 10 ml venöses Blut mit Hilfe von EDTA-enthaltenden Vakutainern abgenommen. In der Regel wurden die Proben innerhalb von 6 Stunden bei ca. 1000 g 30 Minuten lang zentrifugiert, andernfalls wurden sie bei ca. 4° C gekühlt und spätestens nach 12 Stunden zentrifugiert. Das so gewonnene Plasma wurde entweder sofort weiterverarbeitet oder bei -20° C aufbewahrt. Hämolytische Proben wurden verworfen.

3.2. PLASMA-CEA-BESTIMMUNG

3.2.1. Testprinzip

Die Plasma-CEA-Konzentration wurde nach der von Hansen entwickelten Zirkonylphosphatgelmethode (16,29) ermittelt.

3.2.1.1. CEA-Extraktion

Die störenden Plasma-Proteine werden mit Perchlorsäure ausgefällt und nach Zentrifugation abgetrennt. Anschließend werden Säure und Elektrolyte durch Dialyse entfernt.

3.2.1.2. Antigen-Antikörper-Reaktion

Ein spezifisches CEA-Antiserum reagiert mit dem in den Proben vorhandenem CEA. Anschließend wird im Überschuß radioaktiv markiertes Jod-125-CEA zugegeben, welches mit noch freien Antikörpern reagiert. Mit Hilfe von Zirkonyl-Phosphat-Gel (Z-Gel), das die Eigenschaft hat, sich mit Proteinen mit einem isoelektrischen Punkt über 6,0 zu verbinden, wird der Antigen-Antikörper-Komplex präzipitiert und kann von dem ungebundenen Jod-125-CEA durch Zentrifugation abgetrennt werden. Die Aktivität des Z-Gel-gebundenen Immunkomplexes wird im Gamma-Szintillationszähler bestimmt.

3.2.1.3. Auswertung

Anhand einer Eichkurve, die mit definierten CEA-Standards erstellt worden ist, kann der CEA-Gehalt einer jeden Probe als indirekte Funktion der "Counts per minute" (CPM) ermittelt werden.

3.2.1.4. Bestimmung von CEA-Titern über 20 ng/ml

Aufgrund des asymptotischen Verlaufs der Standardeichkurve im höheren Konzentrationsbereich sind bei dem oben angegebenen Verfahren nur Werte bis 20 ng/ml hinreichend genau ablesbar. Werden höhere Plasma-CEA-Spiegel festgestellt,

so wird der Test mit entsprechend verdünntem Patientenplasma unter Verzicht auf die Perchlorsäure-Extraktion wiederholt.

3.2.2. Testablauf im Einzelnen

Die Testreagenzien wurden von der Firma Hoffmann-La Roche bezogen. Jede Bestimmung wurde im Doppel durchgeführt. In einem Testansatz wurden entweder zehn oder fünfzehn Plasmaproben bestimmt. Es wurden Kunststoffröhrchen mit 13 mm Innendurchmesser und 100 mm Länge verwendet. Nach jeder Zugabe einer Lösung wurde der Inhalt der Röhrchen mit einem Vibrationsmischer gründlich durchmischt. Auf eine gleiche Behandlung aller Proben wurde geachtet. Die Durchmischungs- und Inkubationszeiten wurden mit einer Stoppuhr kontrolliert. Bei allen Arbeiten wurden Handschuhe benutzt.

3.2.2.1. CEA-Extraktion und Dialyse

Verdünnung von 0,5 ml Plasma mit 2 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung; Zugabe von 2,5 ml 1,2 M kühlschrankgelagerter Perchlorsäurelösung; zwanzigminütige Zentrifugation bei 1000 g; Dekantierung der Überstände in angefeuchtete "VISKING"-Dialysierschläuche 20/32 (SERVA Feinbiochemica, Heidelberg); Kennzeichnung der Dialyseschläuche; Fixierung in einem Drahtgestell; Einbringung in ein 6 l-Wasserbad mit entionisiertem Wasser (Leitfähigkeit $< 0{,}2$ µS/cm);

konstante Durchmischung durch einen Magnetrührer; dreimaliges Wechseln des Dialysebades in einem Mindestabstand von drei und Maximalabstand von zwölf Stunden, wobei im letzten Dialyseschritt statt Wasser 0,01 M Ammoniumacetatlösung mit einem pH von 6,8 verwendet wurde; Einfüllung des Dialysats in beschriftete Teströhrchen.

3.2.2.2. Ansetzen der CEA-Standardlösungen zur Erstellung einer Eichkurve

Zu je 5 ml EDTA Pufferlösung (Rinderserumalbumin enthaltend, pH 6,5 ± 0,1) wurden 0, 10, 25, 50 und 100 µl der 125 ng/ml CEA enthaltenden Standardlösung pipettiert.

3.2.2.3. Antigen-Antikörperreaktion

Aufteilung der 30 (20) Patienten- und 10 Standardproben auf 4 (3) je 10 Röhrchen fassende Reagenzglasständer; Bearbeitung der 4 (3) Kompartimente in gleicher Weise mit einer zeitlichen Versetzung von 5 Minuten wie folgt: Zugabe von 25 µl CEA-Antiserum; 30-minütige Inkubationszeit im bewegten Wasserbad bei 45° C; Zugabe von 25 µl ^{125}J-CEA (Aktivität ca. 50 ng/ml); nochmalige 30-minütige Inkubation; Zugabe von 2,5 ml gleichmäßig dispergiertem Zirconyl-Phosphat-Gel mittels automatischem Dosiergerät; fünfminütige Zentrifugation bei 1000 g; Abgießen des

radioaktiven Überstandes in einen Isotopenabfallbehälter; erneute Dispergierung des Z-Gel-Sediments mit 5 ml 0,1 M Ammoniumacetatlösung; fünfminütige Zentrifugation (1000 g) und anschließende Verwerfung des Überstandes.

3.2.2.4. Auswertung

Messung der im Z-Gel-Sediment enthaltenen Radioaktivität der Proben während einer Minute in einem Gammaszintillationszähler des Typs BERTHOLD, Power-Supply BF 1015 - 2; Errechnung der prozentualen Abweichung und des Mittelwertes der Doppelbestimmungen; Zeichnen einer Inhibitionskurve nach den CPMs der CEA-Standard-Proben; Ermittlung des CEA-Gehalts der Patientenproben als indirekte Funktion der CPMs aus dieser Kurve; Berechnung der CEA-Plasma-Konzentration.

3.2.2.5. Ermittlung von CEA-Konzentrationen jenseits von 20 ng/ml

Wurde mit der oben beschriebenen Methode eine Plasma-CEA-Konzentration gemessen, die über 20 ng/ml lag, so wurde zur genauen Ermittlung des CEA-Titers ein zweiter gering modifizierter Test durchgeführt:

Zu je 5 ml 0,01 M Ammoniumacetatlösung wurden (jeweils im Doppel) hinzugegeben:

1. 50 µl Patientenplasma
2. 10 µl Patientenplasma und 40 µl Goatserum
3. CEA-Standard (0, 10, 25, 50 und 100 µl) und 50 µl Goatserum

Des weiteren wurde der Test wie unter 2.2.3. und 2.2.4. beschrieben durchgeführt.
Differierten die beiden aus unterschiedlichen Mengen des eingesetzten Patientenplasmas erhaltenen CEA-Konzentrationen, so wurde der Wert als der zuverlässigere angesehen, der auf der Eichkurve zwischen 1,25 und 6,25 ng lag. Wenn die CEA-Mengen in beiden Doppelproben größer als 10 ng waren, wurde der Test noch einmal in gleicher Weise mit durch Goatserum auf 1:10 verdünntem Patientenplasma durchgeführt.

3.2.2.6. Qualitätskontrollen und Toleranzgrenzen

Bei jedem Test wurden zwei bis drei Plasmen mit bekannter CEA-Konzentration mitbestimmt. Durch Stichproben wurde regelmäßig untersucht, ob der pH-Wert der Dialysate und der CEA-Standard-Proben im Toleranzbereich von pH 6,5 $\pm$ 0,2 lag. Wenn CPM-Differenzen von mehr als 10 % bei den Doppelbestimmungen auftraten, wurde die Probe nicht verwertet.

4. P A T I E N T E N G U T

In die Studie wurden Patienten der Chirurgischen und Medizinischen Universitätskliniken Würzburg sowie freiwillige Kontrollpersonen aufgenommen.

Die kolorektalen Karzinome wurden nach dem intraoperativen und histopathologischen Befund der Dukes'schen Einteilung (8) entsprechend wie folgt klassifiziert:

Dukes A: Tumor lokalisiert, Muskularis mucosae intakt

Dukes B: Tumor lokalisiert, Muskularis mucosae infiltriert

Dukes C: Lymphknotenbefall

Dukes D: Fernmetastasen

Magenkarzinome wurden in drei Stadien eingeteilt:

Stadium 1: lokal begrenzter Tumor ohne Lymphknotenbeteiligung

Stadium 2: ausgedehnter, jedoch noch resezierbarer Tumor mit Lymphknotenbefall

Stadium 3: ausgedehnter inoperabler Tumor und/oder Fernmetastasen

4.1. PRÄOPERATIVE PLASMA-CEA-WERTE

Präoperativ wurden die Plasma-CEA-Konzentrationen von

95 Patienten mit Karzinom des Magens, des Kolons oder des Rektums bestimmt. Die Kontrollkollektive bestanden aus Gesunden sowie Patienten mit benignen Erkrankungen. In Kontrollkollektiv A wurden gesunde Kontrollpersonen (n = 51, davon 30 Nichtraucher und 21 starke Raucher) mit Patienten, die an gutartigen nichtgastroenterologischen Erkrankungen litten (n= 69) zusammengefaßt. Kontrollkollektiv B setzte sich aus Patienten mit nichtmalignen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (n = 140), davon Patienten mit Leberzirrhose und Fettleber (n = 29), Cholecystitis, Cholelithiasis und Virushepatitis (n = 8), Pankreatitis (n= 29), Ulcus ventriculi sive duodeni (n = 14), Diverticulitis coli (n = 6), Colitis ulcerosa (n = 27), Morbus Crohn (n = 26) und Strahlencolitis (n = 1).

4.2. POSTOPERATIVE VERLAUFSKONTROLLE

Bei 101 Patienten mit Zustand nach Resektion eines Magen- oder Dickdarmkarzinoms wurde postoperativ mindestens eine Plasma-CEA-Bestimmung durchgeführt.

Die prä- und unmittelbar postoperativen Plasma-CEA-Spiegel von 38 teils kurativ (n = 25), teils palliativ (n = 13) an einem Magen- oder Dickdarmkarzinom operierten Patienten wurden ausgewertet. Bei 27 dieser Patienten (21 kurativ, 6 palliativ operierte) war eine langfristige CEA-Verlaufskontrolle möglich.

Rechnet man die Patienten mit ein, deren präoperativer CEA-Wert nicht bekannt war, so wurden bei 54 Patienten mit Zustand nach - aufgrund des klinischen und histopathologischen Befundes - kurativer Resektion und 13 Patienten nach einem Palliativeingriff über einen Zeitraum von bis zu 38 Monaten die Plasma-CEA-Konzentrationen wiederholt bestimmt.

Von den 54 "kurativ" operierten Patienten hatten 13 ein Magenkarzinom, das gemäß unserer Einteilung (siehe oben) bei zwei Patienten Stadium 1, bei elf Patienten Stadium 2 erreicht hatte. Von den 41 "kurativ" resezierten Kolorektalkarzinomen lag nach der Dukes'schen Klassifikation (8) in zehn Fällen das Stadium A (5 Kolon-, 5 Rektumkarzinome), 23 Mal das Stadium B (15 Kolon-, 8 Rektumkarzinome) und achtmal das Stadium C (6 Kolon-, 2 Rektumkarzinome) vor.

Bei den dreizehn palliativ operierten Patienten war ein Magenkarzinom nach der histopathologischen Begutachtung lokal unvollständig reseziert worden, je ein Magen- und ein Kolonkarzinom hatten eine Peritonealkarzinose verursacht, die übrigen zehn Karzinome (6 Kolon-, 3 Rektum- und ein Magenkarzinom) waren in die Leber metastasiert. Alle Patienten wurden im Rahmen der Tumornachsorge mit den üblichen klinischen, laborchemischen, röntgenologischen und, wo angezeigt, endoskopischen Standardmethoden

untersucht. Nach etwa einjähriger Verlaufskontrolle wurden in Einzelfällen erstmalig klinisch-diagnostische Untersuchungen allein aufgrund der Plasma-CEA-Werte ohne sonstige klinische oder laborchemische Hinweise auf Rezidiv oder Metastasierung durchgeführt.

5. E R G E B N I S S E

5.1. PRÄOPERATIVE PLASMA-CEA-KONZENTRATION BEI KARZINOMEN DES GASTROINTESTINALTRAKTES

Bei 95 Patienten mit Karzinomen des Magens oder Dickdarms wurden präoperativ die Plasma-CEA-Konzentrationen bestimmt und den CEA-Werten von zwei Kontrollkollektiven gegenübergestellt (Abb.1, (3)). In Kontrollkollektiv A wurden 120 Probanden ohne gastroenterologische oder maligne Erkrankungen zusammengefaßt, davon 31 gesunde Nichtraucher, 20 gesunde Raucher und 69 Patienten. Kontrollkollektiv B bestand aus 140 Patienten mit nicht malignen gastroenterologischen Erkrankungen, wie Ulcus ventriculi sive duodeni, Pankreatitis, Leberzirrhose, Cholelithiasis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Diverticulitis.

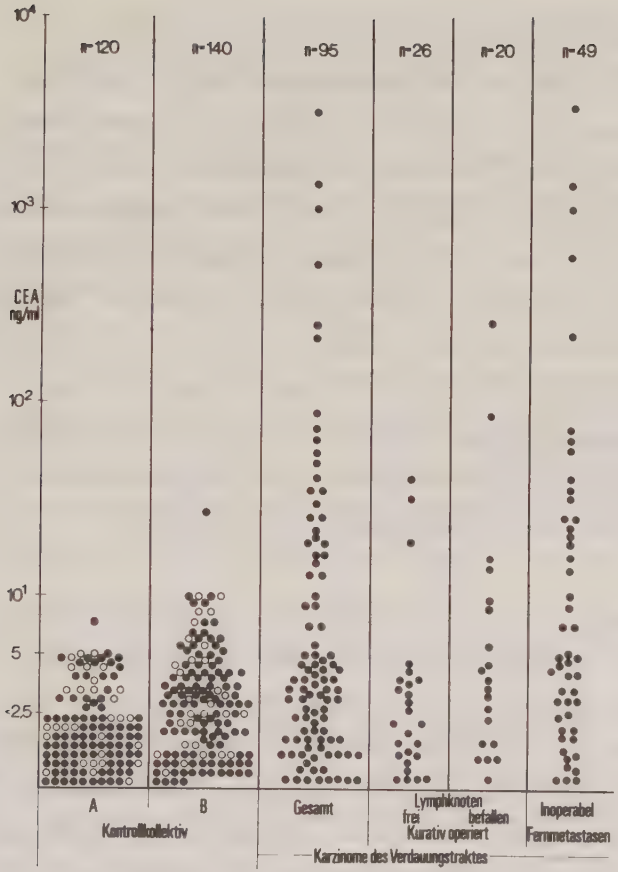

Abbildung 1:
Plasma-CEA-Werte bei Probanden, die weder an einer malignen noch an einer gastroenterologischen Erkrankung litten (Kontrollkollektiv A), bei Patienten mit benignen gastroenterologischen Erkrankungen (Kontrollkollektiv B) und bei Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen (präoperative CEA-Konzentrationen). In den beiden Kontrollkollektiven sind Raucher durch einen Punkt, Nichtraucher durch einen Kreis gekennzeichnet.

Dabei zeigte sich, daß gerade Kontrollkollektiv B (Patientengruppe mit differentialdiagnostisch wichtigen Erkrankungen) in den CEA-Werten stärker nach oben streute als die Gruppe der "gesunden Nichtraucher", so daß die CEA-Werte zur Hälfte über der sogenannten Plasma-Normalgrenze von 2,5 ng/ml (29,61) lagen. Während bei den beiden Kontrollkollektiven nur in wenigen Fällen die "klinische Relevanzgrenze" von 5 ng/ml (3) überschritten wurde (Kontrollkollektiv A: 0,8 %, B: 5,8 %) lagen 33 % der Karzinompatienten über diesem Limit. Dies waren meistenteils Patienten mit sehr ausgedehnten Karzinomen bzw. Lymphknoten- und Fernmetastasen (Abb.1, (3)).

Von den kurativ operierten Patienten mit bekannten präoperativen CEA-Werten wurden 21 langfristig mit Hilfe der CEA-Bestimmung überwacht (weitere Ausführungen unter 3.2.). Bei neun (67 %) von zwölf Patienten mit präoperativen Plasma-CEA-Spiegeln über 2,5 ng/ml wurde innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv gesichert. Dagegen konnte nur bei einem (11 %) von neun Patienten, deren präoperative CEA-Konzentration normal ($< 2,5$ ng/ml) war, bis zur Beendigung der Studie ein Rezidiv nachgewiesen werden.

5.2. BEURTEILUNG DER VOLLSTÄNDIGKEIT DER TUMORRESEKTION IN DER UNMITTELBAR POSTOPERATIVEN VERLAUFSKONTROLLE

An insgesamt 38 Patienten wurde die Frage untersucht, inwieweit prä- und unmittelbar postoperative Plasma-CEA-Bestimmungen über die Vollständigkeit der Resektion, d.h. den Therapieerfolg, Auskunft geben können. Ein Teil der Patienten (n = 13) war palliativ operiert worden, der andere Teil (n = 25) war nach klinischem und histopathologischem Befund als kurativ reseziert eingestuft worden. Beide Gruppen sind in Abb.2 einander gegenübergestellt. Als maximale Zeitgrenze für den unmittelbar postoperativen Verlauf wurden zehn Wochen festgelegt.

5.2.1. Palliativ operierte Patienten

In der Gruppe der palliativ Operierten stieg bei vier Patienten (Abb.2) bereits zwei bis zehn Wochen post operationem das Plasma-CEA signifikant an, meist blieben die erhöhten CEA-Titer jedoch gleich. Bei zwei Patienten fielen die CEA-Werte deutlich ab, obwohl Reste des Primärtumors und Metastasen vorhanden waren. Der weitere Verlauf zeigte allerdings in beiden Fällen ein erneutes Ansteigen des Plasma-CEA.

5.2.2. Kurativ operierte Patienten

Im Kollektiv der nach chirurgischem Ermessen kurativ operierten

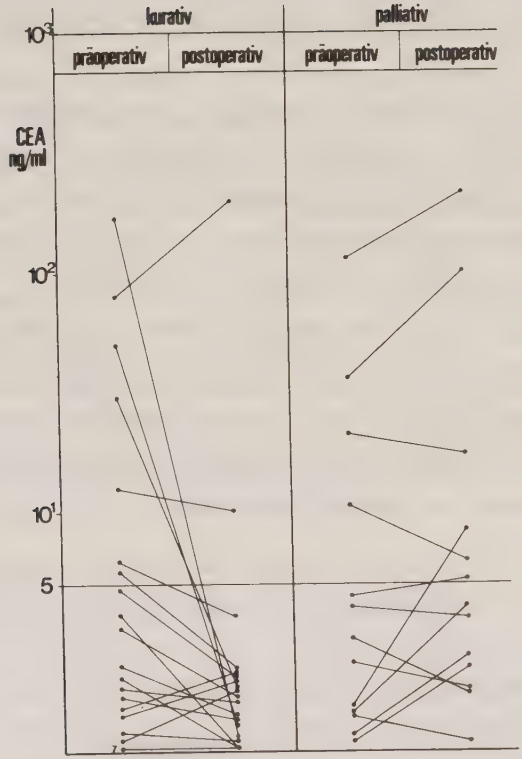

Abbildung 2:
Prä- und postoperative Plasma-CEA-Konzentrationen von kurativ bzw. palliativ operierten Patienten mit Karzinomen des Verdauungstraktes im Vergleich. Der angegebene postoperative Wert entspricht der niedrigsten während eines zehnwöchigen postoperativen Verlaufs gemessenen Plasma-CEA-Konzentration. Bei sieben kurativ operierten Patienten wurden unverändert prä- wie postoperativ bei 1 ng/ml liegende CEA-Werte ermittelt.

Patienten sanken, von zwei Ausnahmen abgesehen, alle präoperativ über der klinischen Relevanzgrenze von 5 ng/ml liegenden CEA-Werte - meistens bereits zwei Wochen postoperativ - unter 5 ng/ml ab (Abb.2). In einzelnen Fällen vergingen jedoch acht bis zehn Wochen bis zur Normalisierung des Plasma-CEA. Sogar Werte im Bereich 2,5 - 5 ng/ml fielen postoperativ unter 2,5 ng/ml ab.

Zwei der als kurativ reseziert eingestuften 25 Patienten zeigten gleichbleibende bzw. ansteigende CEA-Titer. Hier lagen ein Rektumkarzinom mit regionalen Lymphknotenmetastasen (Dukes C) und ein ausgedehntes Magenkarzinom mit Beteiligung einzelner regionaler Lymphknoten (vgl. 5.3.2.1.1.2.1., Fall 1) vor.

5.3. ERKENNUNG VON TUMORREZIDIV ODER FERNMETASTASIERUNG IN DER LANGZEITVERLAUFSKONTROLLE MIT HILFE DER PLASMA-CEA-BESTIMMUNG

Die Frage, inwieweit nach Resektion eines gastrointestinalen Karzinoms der Plasma-CEA-Spiegel einen frühzeitigen Hinweis auf Tumorrezidiv oder Fernmetastasierung gibt, wurde auf zwei Arten untersucht. Erstens wurden zu einem bestimmten Zeitpunkt der Studie die Plasma-CEA-Werte der einzelnen Patienten der Langzeitverlaufskontrolle nach

Konzentrationsbereichen aufgegliedert (n = 101). Zweitens wurde im Rahmen der Tumornachsorge eine Langzeitverlaufskontrolle mit serienmäßiger Bestimmung der Plasma-CEA-Titer durchgeführt (n = 67).

5.3.1. Einmalige Plasma-CEA-Bestimmung

In Abbildung 3 sind die zu einem bestimmten Zeitpunkt der Untersuchung, nämlich bei Beendigung der hier vorgelegten Studie, gefundenen Plasma-CEA-Werte von 101 Patienten der Tumornachsorge in vier Konzentrationsbereichen aufgeschlüsselt. Bei den klinisch unauffälligen Patienten waren Plasma-CEA-Spiegel über 5 ng/ml sehr selten (3 %), weitaus die meisten Werte (82 %) lagen unter 2,5 ng/ml.

Dagegen hatten die Patienten, bei denen postoperativ der Tumor erneut aufgetreten war ("Rezidiv gesamt") in mehr als zwei Drittel der Fälle (72 %) Plasma-CEA-Konzentrationen, die über der "klinischen Relevanzgrenze" von 5 ng/ml lagen.

Wurde diese Gruppe noch weiter aufgegliedert in Fernmetastasen und lokales Rezidiv, so zeigte sich ein unterschiedliches Verteilungsmuster. Plasma-CEA-Werte über 20 ng/ml fanden sich hauptsächlich bei Patienten mit Fernmetastasen, von den 13 Patienten mit lokalem Tumorrezidiv erreichte nur einer diese Höhe (Abb.3 und Abb.4). Auffällig war, daß alle

Patienten mit lokal begrenztem oder intraluminalem Rezidiv (n = 3) Plasma-CEA-Konzentrationen unter 2,5 ng/ml hatten, wogegen die ausgedehnt infiltrierend wachsenden Rezidive (Sakralhöhle, Retroperitoneum) meist durch eine CEA-Erhöhung über 5 ng/ml angezeigt wurden (Abb.4).

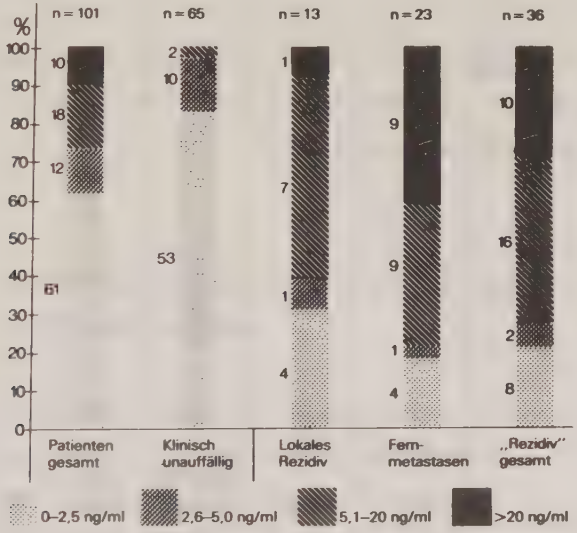

Abbildung 3:
Prozentuale Verteilung der Plasma-CEA-Werte (vier Konzentrationsbereiche) bei 101 Patienten der Tumornachsorge mit Zustand nach Magen- bzw. Dickdarmkarzinom. Aufgliederung in klinisch unauffällige Patienten und Patienten mit nachgewiesenem Tumorrezidiv bzw. Fernmetastasen.

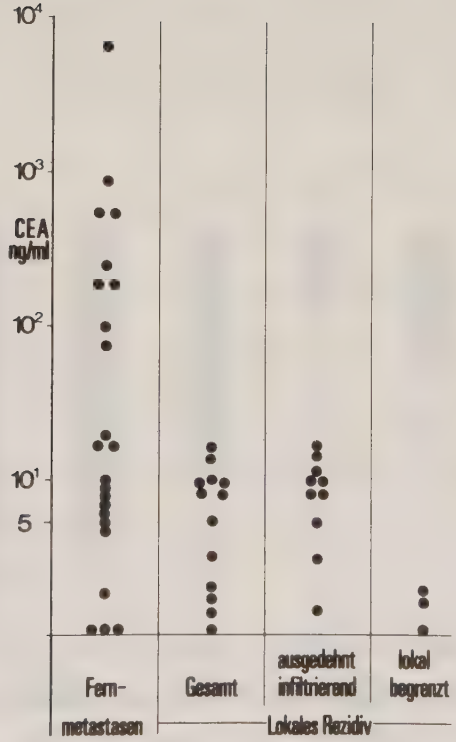

Abbildung 4:
Plasma-CEA-Konzentrationen von 36 der 101 postoperativ kontrollierten Tumorpatienten, bei denen Fernmetastasen oder ein lokales Rezidiv festgestellt wurden. Trennung der Tumorrezidive in massiv infiltrierend wachsende sowie lokal begrenzte, intraluminale Rezidive.

5.3.2. Langzeitverlaufskontrolle

Bei 67 Patienten wurde die Plasma-CEA-Konzentration serienmäßig innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von maximal 38 Monaten bestimmt.

Es wurde zum einen untersucht, wie sich die CEA-Spiegel bei den nach Diagnosen getrennten Patientenkollektiven entwickelten. Zum anderen wurde geprüft, inwieweit die postoperativen Diagnosen mit den möglichen CEA-Verlaufstendenzen korrelierten.

5.3.2.1. Plasma-CEA-Verlauf in Abhängigkeit von der klinischen Diagnose

Von den 67 Patienten der Langzeitverlaufskontrolle hatten 52 ein Dickdarm-, 15 ein Magenkarzinom. 54 Patienten waren kurativ, 13 palliativ operiert worden (Tab.1).

5.3.2.1.1. Kurativ operierte Patienten

Von den 54 Patienten mit Zustand nach kurativer Resektion eines Karzinoms des Dickdarms (n = 41), bzw. Magens (n = 13), blieben 36 (28/8) während der Beobachtungszeit rezidivfrei. Dagegen konnte bei den übrigen 20 Patienten (13/5) klinisch ein Rezidiv diagnostiziert werden.

		gastro-intestinale Karzinome	Magen-karzinome	Dickdarm-karzinome
P A T I E N T E N G E S A M T		67	15	52
KURATIV OPERIERTE		54	13	41
o h n e Rezidiv	CEA-Werte unter 2,5 ng/ml schwankend	19	4	15
	kontinuierlich ansteigend	7	1	6
	vorübergehend ansteigend	4	0	4
	kontinuierlich abfallend	4	2	2
	vorübergehend abfallend	2	1	1
m i t Rezidiv	Fernmeta-stasen	12	3	9
	lokales Rezidiv	6	2	4
PALLIATIV OPERIERTE		13	2	11

Tabelle 1:
Aufschlüsselung der im Langzeitverlauf mit Hilfe der CEA-Bestimmung kontrollierten Patienten nach der Lokalisation des Karzinoms und dem Stand der klinischen Diagnose bei Beendigung der Studie. Die große Gruppe der rezidivfreien Patienten wurde gemäß den Hauptverlaufsrichtungen der CEA-Kurven weiter unterteilt.

5.3.2.1.1.1. Rezidivfreie Patienten

Bei 36 Patienten (Dickdarmkarzinom: n = 28, Magenkarzinom: n = 8), die wiederholt zu Nachsorgeuntersuchungen kamen, ergab sich klinisch und laborchemisch kein Hinweis auf ein Rezidiv. Etwa die Hälfte (19 von 36) hatte zwischen 0 und 2,5 ng/ml schwankende CEA-Konzentrationen. Sieben typische Verlaufskurven sind in Abbildung 5 wiedergegeben.

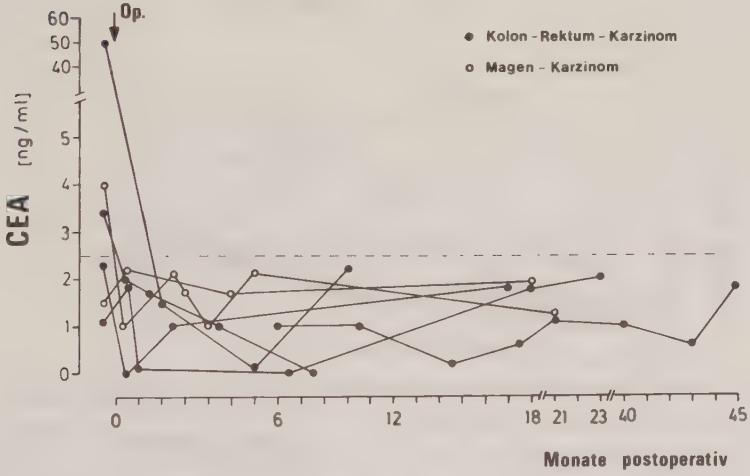

Abbildung 5:
Plasma-CEA-Konzentrationsverläufe, die postoperativ unterhalb der Plasmanormalgrenze von 2,5 ng/ml lagen, bei sieben klinisch rezidivfreien Patienten mit Zustand nach Karzinom des Magens (Kreise) oder Dickdarms (Punkte).

Ein Teil der Patienten (n = 7) zeigte allmählich ansteigende Verlaufskurven (Abb.6), die am Ende der Beobachtungszeit in vier Fällen den Bereich von 2,6 bis 5 ng/ml erreichten, dreimal sogar die 5 ng/ml-Grenze überschritten. Weitere Untersuchungen hätten zu klären, ob sich der ansteigende Trend fortsetzt und ob bei späteren Untersuchungen möglicherweise ein Rezidiv aufgedeckt werden kann, oder ob sich die erhöhten Werte kurzfristig wieder normalisieren.

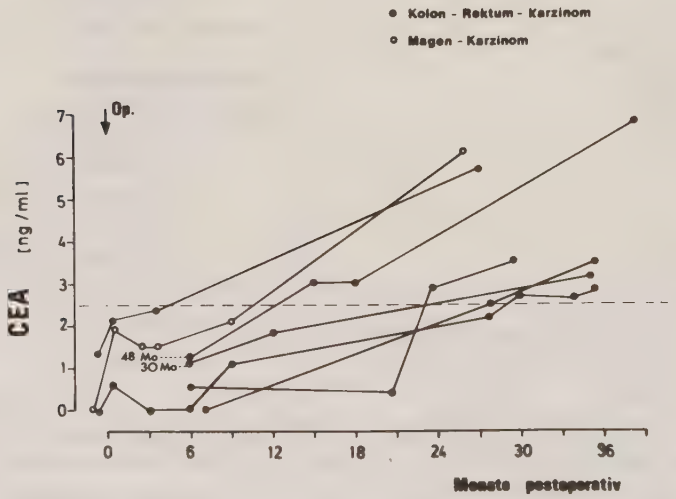

Abbildung 6:
Ansteigende Plasma-CEA-Verlaufskurven, die gegen Ende der Beobachtungszeit die 2,5 bzw. 5 ng/ml-Grenze überschritten, bei sieben nach klinischem Ermessen rezidivfreien Patienten der Tumornachsorge mit Zustand nach Magen- (Kreise) oder Kolon-Rektum-Karzinom (Punkte).

Letztgenanntes Phänomen ("transient rise") wurde bei vier anderen Patienten (Abb.7) beobachtet, bei denen auf einen signifikanten Anstieg der CEA-Konzentrationen bis über 2,5 ng/ml (Patient 1, 2 und 3) bzw. über 5 ng/ml (Patient 4) ein rascher Abfall folgte.

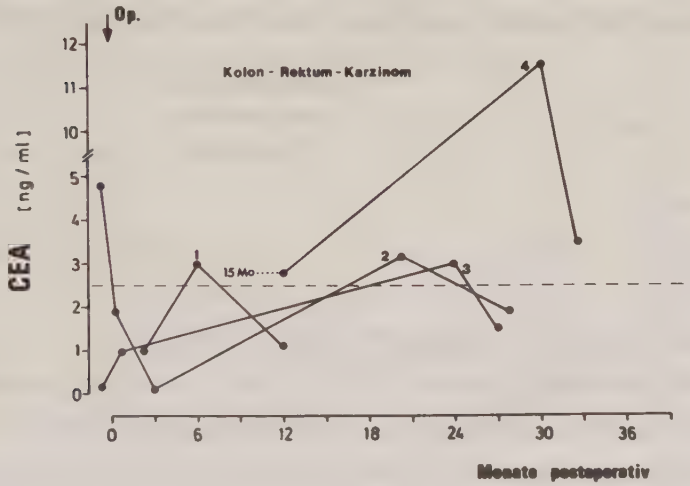

Abbildung 7:
V o r ü b e r g e h e n d e Anstiege ("transient rise") der Plasma-CEA-Konzentrationen im postoperativen Verlauf bei vier Patienten mit Zustand nach Dickdarmkarzinom, bei denen bisher klinisch ein Rezidiv nicht nachgewiesen werden konnte.

Bei vier Patienten (Abb.8) fielen die Plasma-CEA-Titer innerhalb des ersten postoperativen Jahres kontinuierlich auf Werte unter 2,5 ng/ml (Patient 2, 3 und 4) bzw. unter 5 ng/ml (Patient 1), was als späte Normalisierung eines

präoperativ hohen Plasma-CEA-Spiegels gedeutet werden könnte. Zwei Patienten (Abb.8, Patient 5 und 6) ließen nach einem vorübergehenden Abfall einen deutlichen Anstieg der Plasma-CEA-Werte erkennen. Ob sich damit frühzeitig ein Rezidiv ankündigt, oder nur eine wenig aussagekräftige Schwankung des CEA-Spiegels erfaßt wurde, muß durch engmaschigere Kontrolluntersuchungen verifiziert werden.

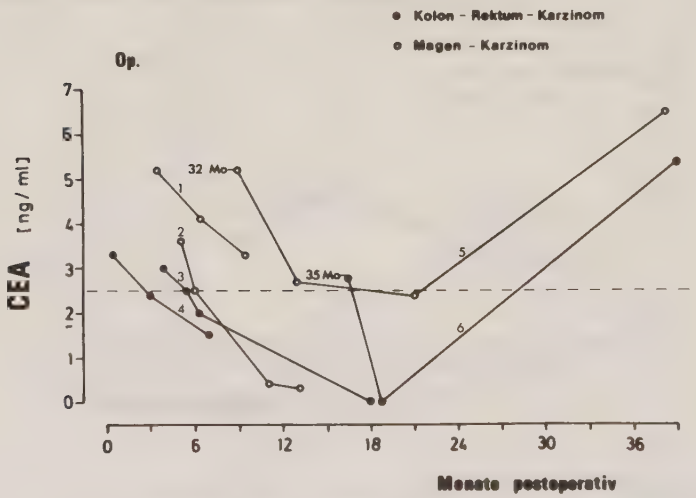

Abbildung 8:
Postoperativ aus pathologischem Konzentrationsbereich abfallende und teilweise später wieder ansteigende Plasma-CEA-Verlaufskurven bei sechs klinisch rezidivfreien Patienten mit Zustand nach gastrointestinalem Karzinom.

5.3.2.1.1.2. Patienten mit Rezidiv

Bei etwa einem Drittel (n = 18) der 56 als kurativ reseziert eingestuften Patienten wurde nach unterschiedlicher Verlaufsdauer (minimal drei, maximal 52 Monate post operationem) ein "Rezidiv" diagnostiziert; in zwölf Fällen Fernmetastasen, sechsmal ein lokales Rezidiv. (Siehe für Einzelheiten 5.3.2.1.1.2.2. und 5.3.2.1.1.2.3.)

5.3.2.1.1.2.1. Kasuistik

Fall 1 (Abb.9):

38-jähriger Patient: Am 2.5.1975 wegen eines hochsitzenden Adenokarzinoms des Magens obere Magenteilresektion, Ösophagusteilresektion, Splenektomie und Pyloromyotomie mit End-zu-Seit-Anastomose zwischen Ösophagus und distalem Magenrest in Höhe der unteren Lungenvene links (Zweihöhleneingriff). Histologie: Deutlich papillär gebautes Adenokarzinom des Magens, infiltrierend unter der intakten Ösophagusschleimhaut in den distalen Ösophagus eingewachsen. Teilweises Eindringen des Karzinoms in das außen angrenzende Fettgewebe. Einzelne regionäre Lymphknotenmetastasen. 8 cm vom eigentlichen Tumor entfernt ein 1 cm im Diameter messender Knoten, der sich histologisch gleichermaßen als Karzinom erwies. Obere Resektionsränder tumorfrei. Kein Anhalt für Lebermetastasen. Präoperative Plasma-CEA-Konzentration: 80 ng/ml.

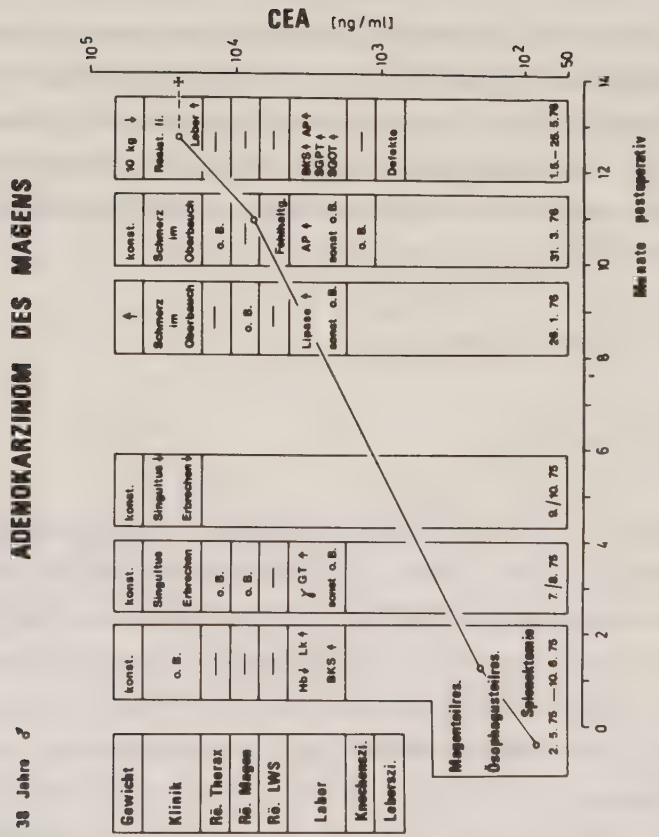

Abbildung 9:
Synoptische Darstellung des klinisch-diagnostischen und Plasma-CEA-Verlaufs bei einem 38-jährigen Patienten mit Zustand nach Karzinom des Magens (Kasuistik 1).

Fünf Wochen post operationem (10.6.1975) Entlassung in gutem Allgemeinzustand. Bei der Entlassung: Hb 12,4 g%, Leukozyten 11 300/mm^3, BSG 91/133 mm n.W. Die übrigen blutchemischen Befunde unauffällig. Plasma-CEA-Konzentration: 200 ng/ml.

Wiedervorstellung elf (24.7.1975) und fünfzehn Wochen (25.8.1975) post operationem: Geringe Beschwerden von Seiten des Restmagens, wie Singultus oder gelegentliches postprandiales Erbrechen, die als direkte Operationsfolgen angesehen werden. Patient klinisch-physikalisch unauffällig. Geringgradige Erhöhung der Gamma-GT von 40 U/l. Sonstige Enzyme und BSG (1/3 mm n.W.) unauffällig. Röntgenologisch Zustand nach Ösophagogastrostomie, glatte Passageverhältnisse und normale Entleerung des Magenstumpfes. Lunge frei von Infiltrationen, kein Anhalt für Metastasen. CEA nicht bestimmt.

20 und 24 Wochen post operationem (September und Oktober 1975) erneut kein Anhalt für Metastasierung oder ein Rezidiv. Gewicht konstant, Beschwerden gebessert. CEA nicht bestimmt.

Neun Monate post operationem (26.1.1976) Patient in gutem Allgemeinzustand, Gewichtszunahme, leichter Oberbauchschmerz. Erneut erhöhte Serumlipase, die als Ausdruck einer immer noch schwelenden Pankreatitis interpretiert wird.

Blutbild, sonstige Enzyme und BSG unauffällig. Magen-Darm-Passage mit glatter Passage des Kontrastmittels und regelrechter Entleerung. CEA nicht bestimmt.

Elf Monate nach der Operation (31.3.1976) erneute Vorstellung nach sechswöchigem Kuraufenthalt. Bei gutem Allgemeinzustand rezidivierende Oberbauchbeschwerden. Klinisch-physikalischer Status: Unauffällig. Röntgenologisch Lunge unauffällig, Fehlhaltung der LWS. Alkalische Phosphatase 460 U/l, sonstige Enzyme unauffällig. Plasma-CEA 7 000 ng/ml. Einbestellung zur stationären Rezidivsuche. Knochenszintigramm am 8.4.1976 unauffällig.

Vom 1.5.1976 bis 25.5.1976 stationärer Aufenthalt. Während der letzten zwei Monate 10 kg an Gewicht verloren. Klinisch-physikalischer Status: Jetzt vergrößerte, derbe und grobhöckerige Leber sowie tastbare Resistenz im linken Oberbauch, die mit Sicherheit von der Leber abzugrenzen war. Laborwerte: BSG 10/28 mm n.W., SGOT 58 U/l, SGPT 48 U/l, alkalische Phosphatase 960 U/l. CEA: 12 500 ng/ml. Im Leberszintigramm multiple größere und kleinere Speicherdefekte. Der im linken Oberbauch palpable Tumor speichert nicht.

Nach rascher Verschlechterung des Allgemeinzustandes verstarb der Patient am 20.6.1976, 13 1/2 Monate nach der Operation. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Fall 2 (Abb.10):

43-jähriger Patient: Am 7.1.1975 wegen eines histologisch bis in die Serosa penetrierten Adenokarzinoms des Sigma operiert. Resektionsränder tumorfrei. Intraoperativ keine vergrößerten Lymphknoten, Leber frei von Metastasen. Histologie eines zur Schnellschnittuntersuchung eingeschickten regionären linsengroßen Lymphknotens: Unauffällig. Durchführung einer anterioren Rektumkontinenzresektion. Postoperativer Verlauf komplikationslos.

Kontrollrektoskopie sowie Kolonkontrasteinlauf am 15.2.1975 unauffällig. Patient beschwerdefrei.

Relaparotomie mit Dünndarmresektion am 15.5.1975 wegen eines Bridenileus. Intraoperativ zeigt sich die Leber unauffällig,

Am 8.7.1975 Operation in Lumbalanästhesie einer Hydrocele testis rechts bei eitriger Nebenhodenentzündung nach Winckelmann. Laborwerte, Rektoskopie und Kolonkontrasteinlauf unauffällig. Plasma-CEA: 1,5 ng/ml.

Am 28.11.1975, elf Monate nach der Erstoperation, Beschwerden, wie verstärkte Transpiration bei intensiver geistiger Arbeit und stärkere Blähungen. Gewicht konstant, Appetit gut, bei unauffälligen Laborwerten, ebenfalls unauffällige Befunde bei der Röntgenuntersuchung der Lunge, der HWS und der BWS und der Rektoskopie. Plasma-CEA-Konzentration: 340 ng/ml.

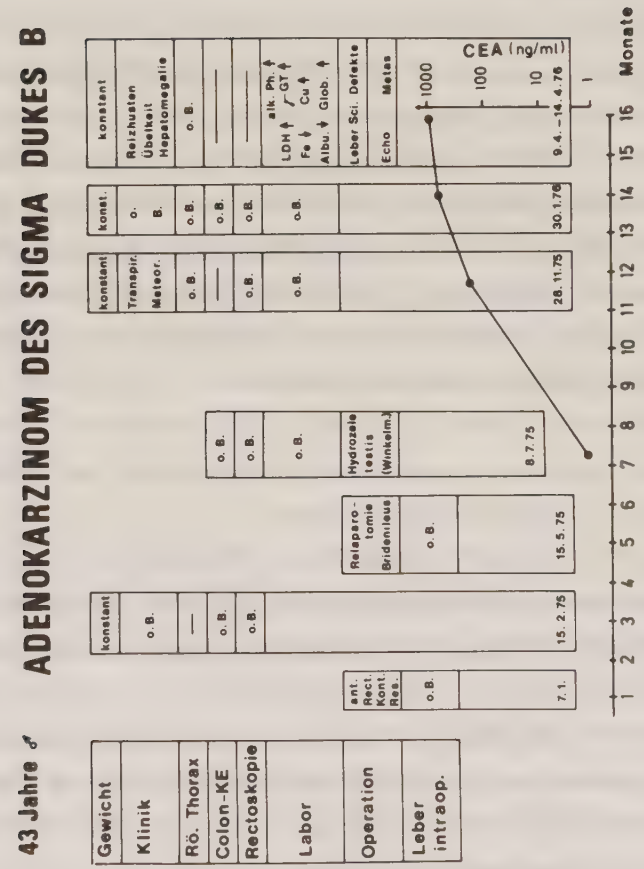

Abbildung 10:
Synoptische Darstellung des klinisch-diagnostischen und Plasma-CEA-Verlaufs bei einem 43-jährigen Patienten mit Zustand nach Adenokarzinom des Sigma (Kasuistik 2).

Am 30.1.1976 klinisch-physikalischer Status und Laborwerte immer noch unauffällig. Im Röntgenkontrasteinlauf lediglich Hinweise auf Verwachsungen an der rechten und linken Kolonflexur, ansonsten, wie auch die Rektoskopie, unauffällig. Plasma-CEA-Konzentration: 625 ng/ml.

Vom 9.4.1976 bis 14.4.1976 stationärer Aufenthalt zur Rezidiv- und Metastasensuche. Bei gutem Allgemein- und Ernährungszustand bestehen in den letzten sechs Wochen zunehmend Übelkeit und Reizhusten. Klinisch-physikalischer Befund: Jetzt deutlich derbe, vergrößerte Leber. Wiederholte Röntgenkontrolluntersuchungen des Thorax ohne Anhalt für Lungenmetastasen. Laborwerte: Alkalische Phosphatase 550 U/l, LDH 780 U/l, Kupfer 162 µg%, Erniedrigung der Serum-Albumin-Konzentration bei Vermehrung aller Globulinfraktionen. Plasma-CEA: 920 ng/ml. Im Leberszintigramm multiple größere und kleinere umschriebene Speicherdefekte. In der Ultraschalluntersuchung typisches Bild für multiple Metastasierung beider Leberlappen.

Nach der Entlassung entzog sich der Patient der weiteren ärztlichen Überwachung.

Fall 3 (Abb.11):

75-jährige Patientin: Am 23.7.1975 wegen eines ausgedehnten ulzerierten Adenokarzinoms mit regionären Lymphknotenmeta-

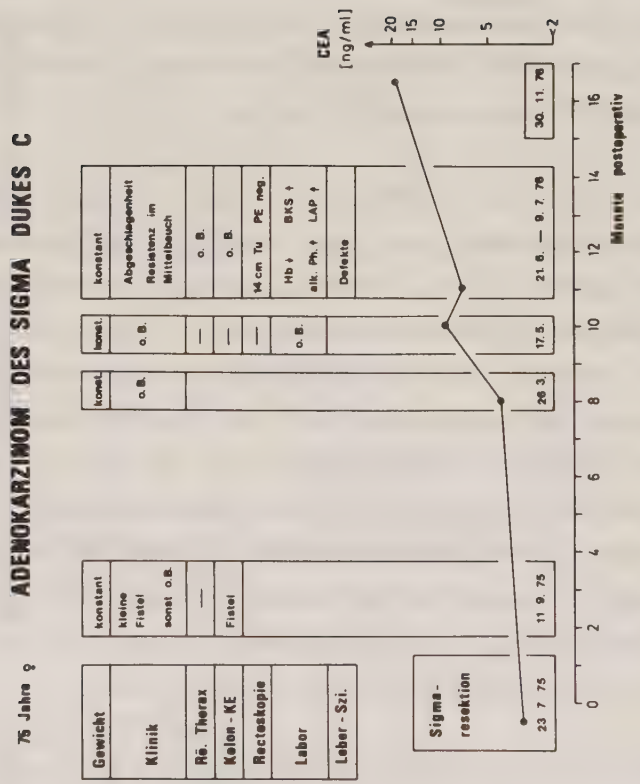

Abbildung 11:
Synoptische Darstellung des klinisch-diagnostischen und Plasma-CEA-Verlaufs bei einer 75-jährigen Patientin mit Zustand nach Adenokarzinom des Sigma (Kasuistik 3).

stasen (Dukes C 1) Resektion des Sigma mit End-zu-End-Anastomose. Resektionsgrenzen tumorfrei. Präoperativer Plasma-CEA-Wert: 3,0 ng/ml.

Postoperativ geringe Fistelung aus einer Drainagestelle, übriger Verlauf komplikationslos. Kolon-Kontrasteinlauf in der sechsten postoperativen Woche: geringe Engstellung und Deformierung des mittleren Sigmaabschnittes sowie einige verzweigte Fistelgänge. Bei der Entlassung BSG mit 32/65 mm n.W. noch deutlich erhöht, übrige blutchemische Befunde im Normbereich.

Wiederholte Kontrollen durch den Hausarzt. Abgesehen von einer Hypertonie findet sich dabei weder beim klinisch-physikalischen Status, noch bei den blutchemischen Werten ein auffälliger Befund.

Am 26.3.1976, acht Monate post operationem, bei weiterhin gutem Allgemeinzustand und erneut unauffälligem klinisch-physikalischem Status und normalen Laborwerten ein Plasma-CEA von 4,2 ng/ml.

Am 17.5.1976, 10 Monate post operationem, Anstieg der Plasma-CEA-Konzentration im durch den Hausarzt entnommenen Plasma auf 9,5 ng/ml. Daraufhin Veranlassung einer intensiven Rezidiv- und Metastasensuche.

Am 21.6.1976, elf Monate post operationem, Gewicht konstant, Appetit gut, etwas müde. Klinisch-physikalischer Befund: Ein Querfinger vergrößerte Leber mit normaler Konsistenz. Im Mittelbauch eine faustgroße druckdolente Resistenz, alkalische Phosphatase mit 400 U/l, LAP mit 24 U/l, BSG mit 37/73 mm n.W. erhöht. Plasma-CEA-Konzentration: 7,5 ng/ml.

Die Röntgenaufnahme des Thorax und der Kolon-Kontrasteinlauf unauffällig. Im Leberszintigramm am 6.7.1976 vier kleinere Speicherdefekte in beiden Leberlappen (Lebermetastasen ?).

Am 30.11.1976, 16 Monate post operationem, Plasma-CEA-Konzentration 19 ng/ml.

Vier Monate später, am 30.3.1977, verstarb die Patientin.

Fall 4 (Abb.12):

71-jährige Patientin: Am 29.4.1975 abdominosakrale Rektumexstirpation wegen eines im oberen Rektumbereich lokalisierten Adenokarzinoms. Makroskopisch kein Anhalt für Lymphknoten- oder Lebermetastasen. Histologisch ulceriertes Adenokarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (Dukes B). Im Resektat außerdem einige Polypen, einer davon karzinomatös entartet. Resektionsränder tumorfrei. Präoperative Plasma-CEA-Konzentration 30 ng/ml.

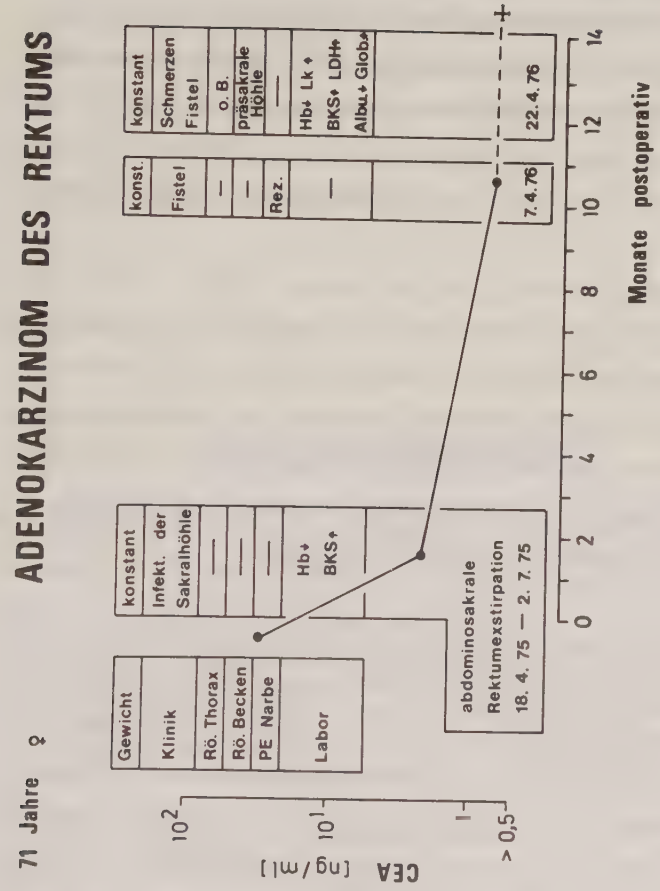

Abbildung 12:
Synoptische Darstellung des klinisch-diagnostischen und Plasma-CEA-Verlaufs bei einer 71-jährigen Patientin mit Zustand nach Adenokarzinom des Rektums (Kasuistik 4).

Postoperativer Verlauf durch eine nur langsam heilende Infektion der Sakralhöhle kompliziert. BSG 75/117 mm n.W., Hb 10,4 g%; bei Entlassung am 2.7.1975 sakrale Wunde noch nicht vollständig geschlossen. CEA-Wert 2,1 ng/ml.

Weitere Betreuung durch den Hausarzt, Abheilung des Lokalbefundes.

Im März 1976 (zehn Monate nach der Operation) Auftreten einer Fistel im Bereich der sakralen Narbe. Vier Wochen später (am 7.4.1976) Biopsie. Ergebnis der histologischen Untersuchung: Atypische drüsige Formationen mit vermehrten Mitosen. Diagnose: Adenokarzinom, Rezidiv eines Rektumkarzinoms. Plasma-CEA-Spiegel 0,7 ng/ml.

Am 22.4.1976, zwölf Monate post operationem, Klinikeinweisung zur Überprüfung der Indikation einer Strahlenbehandlung. Anamnestisch ziehende Schmerzen im Unterbauch und leichtes Nässen im Fistelbereich. Klinisch-physikalisch Fistelung im Narbenbereich rektal, Röntgenologisch Darstellung einer doppelfaustgroßen präsakralen Höhle mit wandständigen Aussparungen und sehr engem Fistelgang. Röntgenuntersuchung der Lunge ohne Anhalt für Metastasen. Laborchemisch Hb 11,8 g%, Leukozyten 12 900/ µl, BKS 58/103 mm n.W., LDH 319 U/l, Harnsäure 6,9 mg%, in der Elektrophorese Alpha 1- und Gammaglobuline mit 0,33 bzw. 1,6 g% leicht, Alpha 2-Globuline mit 1,19 g% stark vermehrt, Albumin (3,7 g%) erniedrigt.

Sonstige Laborwerte (SGOT 10 U/l, SGPT 8 U/l, alkalische Phosphatase 160 U/l, Gamma-GT 8 U/l) unauffällig. Ablehnung einer chirurgischen oder strahlentherapeutischen Intervention zu diesem Zeitpunkt in Anbetracht des Allgemeinzustandes der Patientin, der momentan geringen subjektiven Beschwerden und der zu erwartenden Nebenwirkungen.

Am 3.7.1976, vierzehn Monate nach der Operation, verstarb die Patientin.

5.3.2.1.1.2.2. Patienten mit Fernmetastasen

Abbildung 13 zeigt die Entwicklung der CEA-Titer von zwölf Patienten, bei denen postoperativ Fernmetastasen nachgewiesen wurden. Bei den meisten Patienten (Patient 1 bis 6 und 8 bis 11) stieg der Plasma-CEA-Spiegel während des Verlaufs steil an. Selbst initial relativ flach verlaufende Kurven (Patient 5, 6, 8, 9) wurden nach einiger Zeit deutlich steiler.

Gleichzeitig mit dem CEA-Anstieg wurden bei drei Patienten (Patient 2, 8, 11) Lebermetastasen klinisch diagnostiziert, bei einem dieser Patienten (Patient 8) zusätzlich ein lokal inoperables Dammrezidiv. Bei Patient 4 bestand zum Zeitpunkt des CEA-Anstiegs der Verdacht auf ein Tumorrezidiv, ohne daß dieses klinisch lokalisiert werden konnte. Erst nach weiteren vier Monaten konnten Lebermetastasen und ein lokal infiltrierendes inoperables Rezidiv als Ursache der Schmerzsymptomatik eruiert werden.

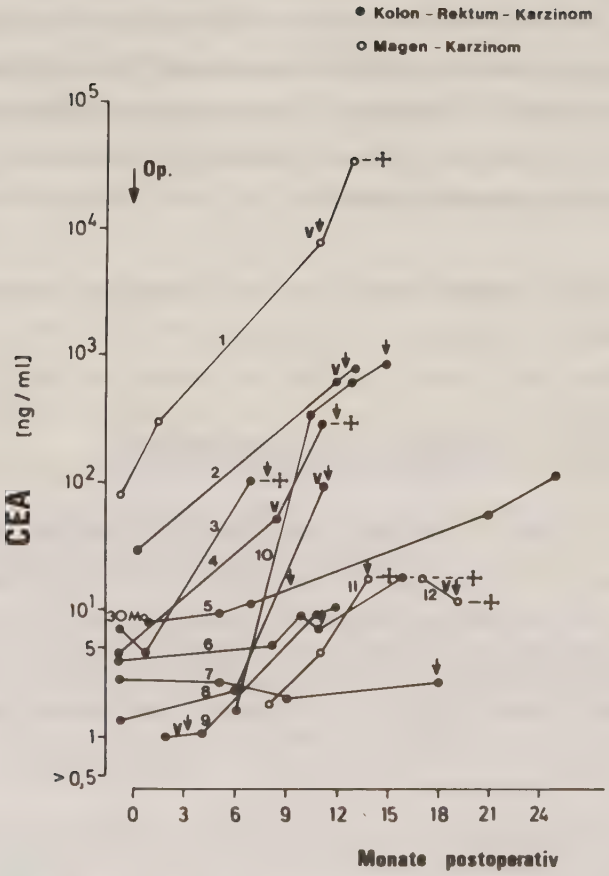

Abbildung 13:
Verlauf der Plasma-CEA-Konzentration nach prospektiv kurativer Operation bei Patienten mit Magen- bzw. Dickdarmkarzinom, die in der Folgezeit Fernmetastasen entwickelten. "V" kennzeichnet den Verdacht, ein Pfeil die definitive klinische Diagnose des Rezidivs.

Ohne einen sonstigen Hinweis auf Metastasierung waren bei vier Patienten (Patient 1, 3, 6, 10) signifikante CEA-Anstiege zu beobachten (siehe Fall 1 = Patient 1, Fall 2 = Patient 10, Fall 3 = Patient 6). Erst nach intensiver Rezidivsuche -zum Teil gerade durch die stark erhöhten Plasma-CEA-Werte veranlaßt- ließen sich ein (zweimal), fünf bzw. elf Monate später Lebermetastasen nachweisen.

Im Unterschied dazu war bei Patient 5 monatelang der Anstieg des Plasma-CEA-Spiegels nur gering, wenn auch auf einem deutlich im pathologischen Bereich liegenden Niveau, wofür klinisch zunächst keine Erklärung zu finden war. Später wurde eine Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge diagnostiziert. Unter zytostatischer Behandlung stiegen die CEA-Titer weiter an, was mit einer Verschlechterung des klinischen und röntgenologischen Befundes korrelierte.

Bei Patient 9 ging die durch eine Relaparotomie gestellte Diagnose der Lebermetastasierung dem Plasma-CEA-Anstieg um sieben Monate voraus. Ebensowenig gab die CEA-Verlaufskurve des Patienten 7 einen Hinweis auf die 18 Monate postoperativ diagnostizierten Lungenmetastasen und das gleichzeitig festgestellte lokale Rezidiv.

Patient 12 fiel zwei Monate vor der Diagnose von Lebermetastasen durch einen erhöhten CEA-Wert auf; drei Monate vor dem Tode sank der CEA-Spiegel geringfügig ab.

5.3.2.1.1.2.3. Patienten mit lokalem Rezidiv

In Abbildung 14 sind die Verlaufskurven von sechs Patienten mit lokalem Rezidiv dargestellt. Anders als bei nachgewiesener Fernmetastasierung verläuft hier die Mehrzahl der Kurven deutlich flacher und im unteren Konzentrationsbereich.

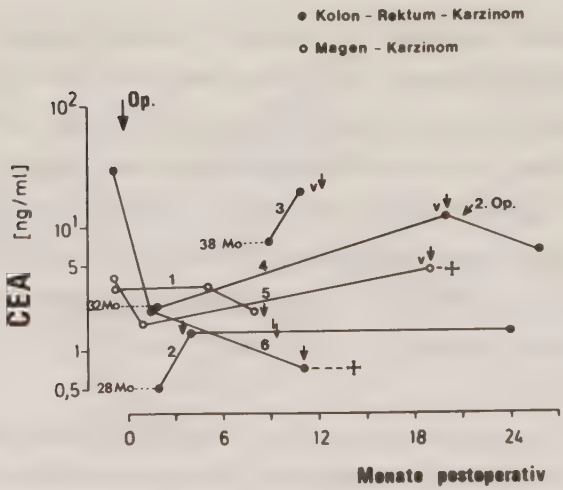

Abbildung 14:
Plasma-CEA-Verlaufskurven von sechs kurativ an einem Magen- bzw. Dickdarmkarzinom operierten Patienten der Tumornachsorge, bei denen nach klinischem Verdacht (V) die Diagnose (Pfeil) "lokales Rezidiv" gestellt wurde. ϟ steht für Radiatio.

Eine leicht abfallende Tendenz der Plasma-CEA-Werte im postoperativen Verlauf ist bei zwei Patienten mit späterem lokal

begrenzten Rezidiv des Magens (Patient 1) bzw. Rektums (Patient 6 = Fall 4) zu erkennen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des lokal begrenzten Rezidivs war hier das Plasma-CEA unauffällig. Die postoperative Entwicklung der CEA-Werte ließ keinen Rezidivverdacht aufkommen.

Signifikante CEA-Anstiege traten bei vier Patienten mit ausgedehnt infiltrierenden Rezidiven auf, in drei Fällen (Patient 2, 4 und 5) gleichzeitig mit der Diagnosestellung, einmal (Patient 3) einen Monat zuvor. Allerdings blieben bei zwei Patienten mit ausgedehntem Rezidiv des Magens (Patient 5) bzw. des Rektums (Patient 2) die CEA-Werte unter 5 ng/ml, also in einem Bereich, in dem unspezifische CEA-Erhöhungen keine Seltenheit sind.

Nur zwei Patienten, bei denen ein infiltrierendes Rezidiv im Dammbereich (Patient 3) bzw. im Retroperitonealraum (Patient 4) nachgewiesen wurde, erreichten Plasma-CEA-Spiegel über 10 ng/ml.

Bei einem Patienten (Patient 4) wurde eine Second-look-Operation versucht. Diese mußte aber als Probelaparotomie beendet werden; fünf Monate später fiel die CEA-Konzentration etwas ab. Patient 2 wurde nach Aufdeckung eines unter die Analschleimhaut eingewachsenen Rektumkarzinom-Rezidivs einer Bestrahlungstherapie zugeführt, die 17 Monate später wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden mußte; die Kontrolle des CEA-Spiegels knapp zwei Jahre nach der Rezidivdiagnose ergab hier einen unverändert niedrigen Wert.

5.3.2.1.2. Palliativ operierte Patienten

Bei dreizehn Patienten mit Magen- (n = 3) bzw. Dickdarmkarzinom (n = 10) blieben nach der Operation Tumormassen zurück; in nahezu allen Fällen Fernmetastasen, bei einem Patienten (Patient 10) erreichte das Karzinom den Resektionsrand.

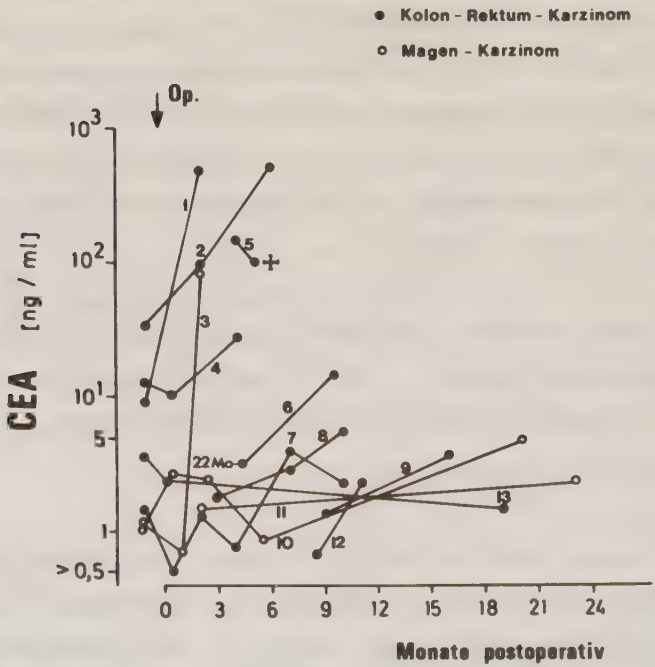

Abbildung 15:
Postoperative Entwicklung der Plasma-CEA-Werte bei palliativ operierten Patienten mit Magen- bzw. Dickdarmkarzinom.

Die entsprechenden postoperativen Verläufe wurden in Abbildung 15 aufgezeichnet. Die Kurven zeigten erwartungsgemäß eine ähnliche Verlaufstendenz wie die CEA-Titer der Rezidivpatienten, wobei überwiegend steil ansteigende, aber auch flache und gleichbleibende niedrige CEA-Spiegel beobachtet wurden. Bei einem Patienten (Patient 5) mit Zustand nach palliativer Resektion eines perforierten, metastasierenden Sigma-Karzinoms sank präfinal der stark erhöhte CEA-Titer etwas ab.

Neun Patienten (Patient 1 bis 6, 8, 9 und 12) hatten Lebermetastasen, die intraoperativ gesichert wurden. Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der makroskopisch sichtbaren Leberveränderungen und der Höhe bzw. Progredienz der CEA-Titer konnte nicht gefunden werden. So war beispielsweise bei Patient 1 mit deutlich erhöhtem, steil ansteigendem CEA-Spiegel intraoperativ nur eine hirsekorngroße flache Resistenz auf dem linken Leberlappen entdeckt worden, während bei Patient 12 einige kirschgroße Lebermetastasen zu sehen waren, ohne daß daraus nach acht Monaten eine Erhöhung des Plasma-CEA-Spiegels resultierte.

Die beiden Patienten mit peritonealen Implantationsmetastasen (Patient 7 und 11) zeigten ebenso wie der Patient mit Tumor-Infiltration des Resektionsrandes einen allmählichen CEA-Anstieg im unteren Konzentrationsbereich.

Ein Patient (Patient 13), bei dem ein alle Darmschichten durchwachsendes unreifzelliges Adenokarzinom des Sigmas ohne histologisch nachweisbare Lymphknotenmetastasen reseziert und intraoperativ ein circa bohnengroßer Knoten auf der Oberfläche des linken Leberlappens getastet worden war (auch im Szintigramm befand sich an derselben Stelle ein Speicherdefekt), zeigte kontinuierlich abfallende CEA-Spiegel. Dies steht im Einklang mit den völlig unauffälligen Laborwerten und dem subjektiven Wohlbefinden des Patienten elf Monate post operationem, so daß die Diagnose "solitäre Lebermetastase" noch einmal zu überprüfen und gegebenenfalls zu revidieren wäre.

5.3.2.2. Haupttendenzen der CEA-Verlaufskurven

Grob schematisch lassen sich sämtliche CEA-Verlaufskurven in vier Hauptrichtungen einteilen: Wir unterschieden zwischen steil ansteigenden, flach ansteigenden, gleichbleibenden und abfallenden Kurven (Tabelle 2).

5.3.2.2.1. Steil ansteigende CEA-Verlaufskurven

Eine steile Verlaufstendenz, wie sie Abbildung 16 demonstriert, war in unserem Krankengut nur bei Patienten mit Rezidiv (65 %; fast ausschließlich Fernmetastasen (59 %)) oder nach Palliativoperationen (35 %) festzustellen (Tab.2).

	VERLAUFSTENDENZEN DER CEA - KURVEN			
	steil ansteigend	flach ansteigend	gleich-bleibend oder unter 2,5 ng/ml schwankend	abfallend
Patienten gesamt	17 (100%)	14 (100%)	30 (100%)	6 (100%)
klinisch unauffällig	0 (0%)	9 (64%)	23 (77%)	4 (72%)
"Rezidiv" gesamt	11 (65%)	2 (14%)	4 (13%)	1 (14%)
Fern-metastasen	10 (59%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (14%)
lokales Rezidiv	1 (6%)	2 (14%)	3 (10%)	0 (0%)
palliativ Operierte	6 (35%)	3 (22%)	3 (10%)	1 (14%)

Tabelle 2:
Aufteilung der postoperativ ermittelten Plasma-CEA-Kurven von Patienten mit Magen- bzw. Dickdarmkarzinom nach ihrer dominierenden Verlaufsrichtung. Die Häufigkeit der jeweiligen Verlaufstendenz bezogen auf die klinische Diagnose ist in Prozent angegeben.

In manchen Fällen ging dem Steilanstieg eine flache Elevation von unterschiedlicher Dauer voraus.

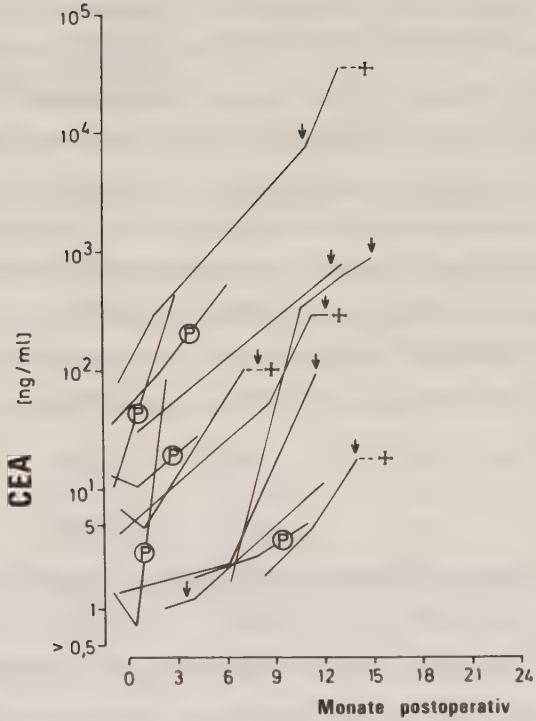

Abbildung 16:
Plasma-CEA-Kurven mit steil ansteigender Verlaufstendenz bei dreizehn teils palliativ (P), teils vermeintlich kurativ operierten Patienten. "V" steht für klinischen Verdacht auf Tumorrezidiv, ein Pfeil kennzeichnet den Zeitpunkt der klinischen Sicherung. Der Auswahl beispielhaft wiedergegebener Verlaufskurven aus jeder Patientengruppe wurde das tatsächlich gefundene Zahlenverhältnis (vgl. Tab.2) zugrundegelegt.

5.3.2.2.2. Flach ansteigende CEA-Verlaufskurven

Allmählich ansteigende CEA-Spiegel (Abb.17) wurden überwiegend bei klinisch unauffälligen Patienten beobachtet (64%), kamen jedoch auch in 36% bei zwei anderen Patientengruppen (lokales Rezidiv 14%, palliativ Operierte 22%) vor. Dabei ist nicht auszuschließen, daß sich unter den klinisch "Rezidivfreien" auch eine Anzahl latenter Rezidivtumorträger befindet, so daß für diese Patientengruppe engmaschigere Kontrollen indiziert wären.

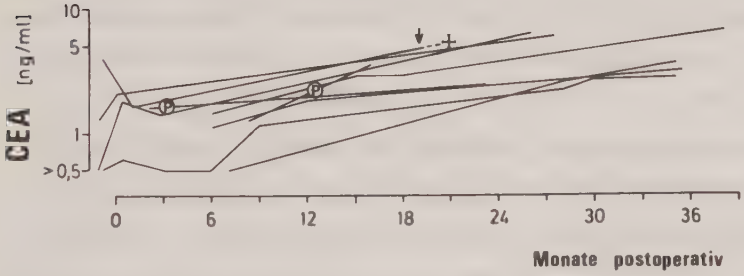

Abbildung 17:
Plasma-CEA-Kurven mit flach ansteigender Verlaufstendenz bei palliativ (P) und prospektiv kurativ operierten Patienten mit Karzinomen des Verdauungstraktes. Ein Pfeil kennzeichnet die klinische Sicherung eines Rezidivs. Das relative Verhältnis der beispielhaft ausgewählten Verlaufskurven entspricht der prozentualen Verteilung der jeweiligen klinischen Diagnosen (vgl. Tab.2).

5.3.2.2.3. Gleichbleibende oder unter 2,5 ng/ml schwankende CEA-Werte

Hier ist das Verteilungsmuster (Tab.2) ebenfalls zugunsten der klinisch unauffälligen Patienten (77 %) verschoben. Da auch Rezidivpatienten (13 %) und palliativ Operierte (10 %) gleichbleibende CEA-Titer haben können, sei davor gewarnt, diese Verlaufstendenz im Einzelfall als sicheren Hinweis auf eine günstige Prognose zu interpretieren.

5.3.2.2.4. Abfallende CEA-Verlaufskurven

Außerhalb des unmittelbar postoperativen (maximal zehn Wochen) Beobachtungszeitraumes zeigten nur sechs Patienten einen deutlichen Abfall der Plasma-CEA-Kurve. Bei den klinisch Unauffälligen (72 %) ist das Absinken des CEA-Spiegels innerhalb des ersten postoperativen Jahres wohl als späte Normalisierung präoperativ erhöhter Werte zu interpretieren (Abb.8). Die anderen zwei Patienten (ein palliativ Operierter (Abb.15) und ein Patient mit postoperativ diagnostizierten Fernmetastasen (Abb.13)) hatten absolut gesehen höhere CEA-Werte als die klinisch Unauffälligen und kamen wenige Monate nach dem Abfall der CEA-Spiegel ad exitum. Dieses Phänomen wird in der Literatur als "symptom of burnt out tumour" bezeichnet.

6. D I S K U S S I O N

6.1. PRÄOPERATIVE CEA-WERTE UND IHRE PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG

Bei der Überprüfung der diagnostischen Aussagekraft präoperativ gewonnener Plasma-CEA-Konzentrationen von Karzinomträgern fällt auf, daß Plasma-CEA-Erhöhungen über die sog. Plasma-Normalgrenze von 2,5 ng/ml sowohl bei den Karzinompatienten als auch bei einem Teil der Probanden ohne gastroenterologische oder maligne Erkrankungen, insbesondere bei der differentialdiagnostisch wichtigen Patientengruppe mit nicht malignen gastroenterologischen Erkrankungen, vorkommen (vgl. Abb.1).

Durch die Etablierung einer klinischen Relevanzgrenze von 5 ng/ml (2,3,34,65) für die Verwendung des Plasma-CEA als Diagnosehilfe bei der präoperativen Primärdiagnose von Malignomen des Verdauungstraktes wird die Zahl der fälschlicherweise als Tumorträger eingestuften Patienten gemindert (3,17,39), die Karzinomspezifität also erhöht. Andererseits leidet darunter die Sensibilität des Tests.

In der vorliegenden Untersuchung sind nur etwa ein Drittel der Karzinompatienten im Sinne der klinischen Relevanzgrenze "positiv" bei einem immerhin noch ca. 6 %-igen Anteil an falsch positiven Patienten aus Kontrollkollektiv B.

Dies stimmt in etwa mit den Ergebnissen anderer Studien (3, 17,39) überein, die den Anteil der positiven Magenkarzinompatienten mit ca. 30 %, der der Kolorektalkarzinome mit etwa 50 % und die Rate der falsch positiven mit 5 - 15 % angeben.

Die Höhe des Plasma-CEA-Spiegels korreliert offensichtlich mit der Ausdehnung des Tumors, wie von zahlreichen anderen Autoren (3,6,18,24,27,30,31,34,39,65) bestätigt wird. Dies gilt allerdings nur für das Kollektiv der Tumorpatienten, und ist für den Einzelfall nicht zwingend, worauf auch Neville (42) und Laurence (27) hingewiesen hatten. Frühstadien mit günstiger Prognose werden nur ausnahmsweise erfaßt (3,39).

Es konnte gezeigt werden, daß im K o l l e k t i v der Karzinompatienten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Tumorrezidivs mit der Höhe der präoperativ gefundenen Plasma-CEA-Konzentration wächst, was aufgrund der Beziehung zwischen Größe des Primärtumors und CEA-Titer auch theoretisch erwartet werden muß. Somit kann durch den CEA-Test ein T e i l der "high risk"-Patienten schon präoperativ erkannt werden. Auf diese prognostische Bedeutung des CEA wurde auch von anderen Autoren hingewiesen (6,18,22,28).

6.2. INTERPRETATION DES UNMITTELBAR POSTOPERATIVEN VERLAUFS

Aus der unmittelbar postoperativen Verlaufskontrolle der Plasma-CEA-Konzentrationen läßt sich erkennen, daß eine kurative Operation immer eine Normalisierung präoperativ erhöhter CEA-Werte zur Folge hat. Andererseits darf ein postoperativer Abfall des CEA-Spiegels noch nicht als Beweis für die Radikalität der Resektion angesehen werden, worauf auch verschiedene andere Autoren (6,21,34,54) in Widerspruch zu Lo Gerfo und Herter (30) hingewiesen hatten.

Bleibt die nach kurativer Resektion innerhalb von zehn Wochen zu erwartende Normalisierung erhöhter CEA-Titer aus oder steigen diese sogar an, so ist mit zurückgebliebenem Tumorgewebe zu rechnen, auch wenn durch den histopathologischen Befund "Radikalresektion" bescheinigt wurde. Bei einem Patienten der Studie ergab sich dadurch eine Vorwarnzeit (lead time) von elf Monaten, bevor szintigraphisch Lebermetastasen nachgewiesen wurden (Fall 1).

Da sich präoperativ erhöhte CEA-Werte auch relativ spät normalisieren können, sollte eine Interpretation des Plasmaverlaufs nicht zu früh, etwa schon nach zwei Wochen, wie von Holyoke et al. (21) empfohlen, erfolgen. In zwei Fällen trat eine Normalisierung sogar erst drei bzw. sechs Monate nach der Operation ein. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Staab et al. (54) gemacht.

Vorübergehende falsch positive postoperative Plasma-CEA-Anstiege während der ersten bis dritten Woche könnten durch entzündliche Reparationsprozesse ausgelöst sein. Eine Normalisierung tritt dann -wie auch von Laurence et al. (27) beobachtet- innerhalb von acht bis zehn Wochen ein.

Bei palliativ operierten Patienten wird in der Regel eine Normalisierung vermißt, die Titer bleiben gleich oder steigen an. Dies wird auch durch andere Untersuchungen belegt (6,34,54). Allerdings kann es in Einzelfällen kurzfristig zu einem Abfall präoperativ erhöhter CEA-Werte kommen, was wohl durch die Verminderung der Tumormasse bedingt ist. Dies unterstützt die oben aufgestellte These, daß ein vorübergehender CEA-Abfall noch nicht die Vollständigkeit der Resektion beweist.

Da postoperativ die Tumormasse reduziert ist, kann andererseits ein mitunter unmittelbar postoperativ anzutreffendes Ansteigen der Plasma-CEA-Konzentration bei Metastasen oder ausgedehntem, infiltrierendem Tumorwachstum nicht allein von der Anzahl der CEA-produzierenden Zellen abhängig sein. Wahrscheinlich ist die Abgabemöglichkeit des CEA in den Blutkreislauf von nicht geringer Bedeutung. Durch die operationsbedingte Eröffnung von Blut- und Lymphgefäßen und durch die Resorption von Tumornekrosen könnte vermehrt CEA in die Zirkulation gelangen. Aus dieser Sicht wird erklärbar, daß auch nach vermeintlicher Radikalresektion kleinste infil-

trierende CEA produzierende Tumorreste, die sowohl der klinischen als auch der histopathologischen Begutachtung entgingen, bei ausreichendem Anschluß an den Blutkreislauf den Plasma-CEA-Spiegel anheben können.

6.3. AUSSAGEKRAFT EINZELNER POSTOPERATIV BESTIMMTER CEA-WERTE

Wie aus der Aufschlüsselung von postoperativen CEA-Einzelbestimmungen hervorgeht, wurden bei Zugrundelegung sowohl einer Normalgrenze von 2,5 ng/ml als auch einer klinischen Relevanzgrenze von 5 ng/ml (3) hauptsächlich Fernmetastasen oder ausgedehnt infiltrierende, zumeist inoperable Lokalrezidive erfaßt. Lokal begrenzte oder intraluminale Rezidive, die bei einer chirurgischen Intervention gerade die beste Prognose hätten, wurden durch den CEA-Wert nicht angezeigt. Der Vergleich mit der Situation bei der Primärdiagnose liegt nahe. Auch hier bewirken nur 0 - 12 % der lokalisierten Magen- (3,46) bzw. 16 - 29 % der lokal begrenzten Dickdarmkarzinome (3,39) eine Anhebung des CEA-Spiegels auf über 5 ng/ml.

Zu berücksichtigen ist, daß in dieser Studie nur eine kleine Zahl von Fällen mit lokal begrenztem Rezidiv (n = 3) vorlag, worin sich die Schwierigkeit der klinischen Diagnosestellung wiederspiegelt. Es ist aber in Anbetracht der Rezidivstati-

stik durchaus denkbar, daß sich in der als klinisch unauffällig ausgewiesenen vergleichsweise großen Patientengruppe (n = 65) noch eine Anzahl latenter Tumorträger befand, die eben zum damaligen Zeitpunkt noch nicht erkannt werden konnten. Nachdem 97 % dieser Patienten unter 5 ng/ml liegende CEA-Spiegel aufwiesen, ist es relativ unwahrscheinlich, daß ein potentieller Rezidivpatient durch eine Erhöhung des Plasma-CEA aufgefallen wäre.

6.4. KLINISCHE RELEVANZ DES CEA-LANGZEITVERLAUFS

Die Chance, mit Hilfe des CEA-Tests ein Tumorrezidiv frühzeitig zu erkennen, ist ausschließlich gegeben, wenn die Plasma-CEA-Konzentration serienmäßig bestimmt wird. Bei der Interpretation kann dann von einer CEA-Basiskonzentration ausgegangen werden, die dem niedrigsten postoperativ ermittelten Wert entspricht. Zusätzlich kann der zuletzt ermittelte CEA-Wert als Bezugspunkt dienen. Somit ergibt sich für jeden Patienten eine individuelle Plasma-CEA-Relevanzgrenze. Eine weitere Information kann durch die Verlaufsrichtung der Plasma-CEA-Konzentrationskurve gewonnen werden.

6.4.1. Steil ansteigende CEA-Verlaufskurven

So zeigt eine steile Verlaufstendenz fast immer Fernmeta-

stasierung vor allem in die Leber an, wie auch von Mach (34) und Staab (55) berichtet. Bei 40 % der vermeintlich kurativ operierten Patienten mit dieser CEA-Verlaufsform wurde eine Vorwarnzeit von einem bis zu elf Monaten gegenüber der klinischen Routinediagnostik erreicht. Dies steht im Einklang mit zahlreichen anderen Berichten (5,6,19,22,34,53,56,59,64).

Die CEA-Bestimmung erwies sich gegenüber anderen Laborparametern wie BKS, alkalische Phosphatase und Transaminasen als der sensiblere Test, da diese zum Zeitpunkt des signifikanten CEA-Anstieges zumeist noch normal waren. Auch in der Spezifität ist die CEA-Bestimmung den Enzymtests (SGOT, alkalische Phosphatase) überlegen (19).

Aufgrund der Vorwarnung durch den steilen CEA-Verlauf können - wie es bei unseren Patienten teilweise der Fall war - zu einem gegenüber der Klinik vorgezogenen Zeitpunkt aufwendigere Untersuchungen wie Leberszintigramm und Skelettröntgenuntersuchung veranlaßt werden.

Nach vorzeitiger Sicherung der Fernmetastasierung böte sich als eine mögliche therapeutische Konsequenz die Einleitung einer zytostatischen Behandlung an, die bei einer noch kleinen Tumormasse und Fehlen klinischer Symptome besser anspricht (19). Zur Überwachung und Beurteilung der Effektivität einer solchen Behandlung kann wiederum der Verlauf der Plasma-CEA-Konzentration herangezogen werden. Bei dem einen Patienten unserer Studie, der mit Zytostatika behandelt wurde,

fand sich eine gute Korrelation zwischen dem CEA-Verlauf und dem klinischen Befund. Daß dieser eine Fall offensichtlich keine Ausnahme darstellt, geht aus den Berichten anderer Autoren (32,41,52,59,62) hervor.

Eine weitere therapeutische Möglichkeit, von der allerdings bei den Patienten unserer Studie nicht Gebrauch gemacht wurde, besteht in der chirurgischen Entfernung einzelner Metastasen. Einige Gruppen (36,55) sehen in dem steil ansteigenden CEA-Verlauf selbst bei Fehlen anderer klinischer Hinweise eine Indikation zur Second-look-Operation, um nach intraoperativer Sicherung von Lebermetastasen gegebenenfalls eine Teilhepatektomie durchzuführen. Auch nach Ansicht anderer Autoren (10,63) ist die Leberchirurgie zumindest bei metastasiertem Kolonkarzinom unter Umständen sinnvoll, da langzeitige palliative und sogar vereinzelt definitive Heilungen erreicht werden können. Der Therapieerfolg läßt sich an dem postoperativen Abfall des CEA-Spiegels erkennen (63). Freilich ist aus Sicht der Pathogenese der Lebermetastasierung und der Blutversorgung der Leber eine nur unilokuläre Absiedlung einer Metastase, die makroskopisch solitär erscheint, sehr unwahrscheinlich.

6.4.2. Flach ansteigende CEA-Verlaufskurven

Kontinuierlich flach ansteigende CEA-Verlaufskurven wurden zum Teil bei ausgedehnten lokalen Tumorrezidiven gefunden.

Andererseits war diese Verlaufsform auch bei sechs bisher klinisch rezidivfreien Patienten anzutreffen, die sich aber möglicherweise noch zu einem späteren Zeitpunkt als Träger von kleinen, den klinischen Untersuchungsmethoden gegenwärtig noch unzugänglichen Tumorresiduen herausstellen könnten.

Da jedoch bei anderen ebenfalls rezidivfreien Patienten auf einen initialen CEA-Anstieg ein rascher Abfall folgte - als "transient rise" auch von anderen Autoren (19,22,53,54,64) beobachtet -, muß die Interpretation eines solchen Verlaufs mit gebotener zeitlicher Zurückhaltung erfolgen. Potentielle Störfaktoren sind zu berücksichtigen und sollten nach Möglichkeit ausgeschaltet werden:

a) Was die Methodik angeht, so können durch gleichzeitige Bestimmung aller serienmäßig abgenommenen und zwischenzeitlich tiefgefrorenen Plasmaproben eines Patienten in einem Testansatz Interassaydifferenzen eliminiert und die Streuung auf die Intraassayvarianz reduziert werden.

b) Aus klinischer Sicht ist zu bedenken, daß auch gutartige Erkrankungen eine Anhebung des CEA-Spiegels bewirken können. Dagegen könnte man einwenden, daß das Vorhandensein eines gutartigen den CEA-Spiegel beeinflussenden Grundleidens wie beispielsweise einer Fettleber, sich bereits in einem höheren Basis-CEA-Wert (= niedrigster postoperativer CEA-Wert) niederschlägt, so daß ein weiterer postoperativer CEA-Anstieg nur einem Tumorrezidiv angelastet werden kann. Macht man sich jedoch klar, daß auch

die Verschlechterung eines vorbestehenden nichtmalignen Leidens, etwa die allmähliche Entwicklung einer Leberzirrhose, oder das Hinzutreten einer neuen Krankheit, beispielsweise einer Divertikulitis, zu einer allmählichen Erhöhung der Plasma-CEA-Konzentration führen kann, so scheint die Forderung gerechtfertigt, den CEA-Verlauf nur in Kenntnis des klinischen Bildes, auch was Krankheiten neben dem Tumorleiden betrifft, zu interpretieren.

Staab et al. vertreten die Ansicht, daß ein durch wiederholte Bestimmungen bestätigter flacher CEA-Anstieg im allgemeinen mit einem lokalen Rezidiv oder begrenzter Metastasierung korreliert (55). Dies konnten sie anhand von second-look-Operationen nachweisen, die auch ohne klinische Symptomatik dann durchgeführt wurden, wenn "die relative Zunahme der CEA-Konzentration im Verlauf m e h r e r e r engmaschig abgenommener Proben über 30 % des jeweiligen Vorwertes lag" (54). Mit diesem Vorgehen wurde von dieser Gruppe bisher immer ein Rezidiv vorgefunden, von Martin et al., die als Kriterium für eine second-look-Operation eine Erhöhung des CEA-Spiegels um zwei Standardabweichungen gegenüber dem Vorwert festgelegt hatten, in 82 % der Fälle (36). Beide Autoren erreichten bei dieser Verlaufsrichtung Vorwarnzeiten von mehreren Monaten und sehen in der Second-look-Operation eine Chance, eventuell kurative, zumindest jedoch längerfristige palliative Erfolge zu erzielen. Die Diskussion über die Realisierbarkeit dieser Vorstellung ist zur Zeit noch nicht ab-

geschlossen. Die bisher vorliegenden Fallzahlen erlauben noch keine endgültige Wertung.

Bei dem einen Patienten, der im Verlauf unserer Studie reoperiert wurde - was aber nicht allein aufgrund des CEA-Verlaufs, sondern erst nach klinischer Rezidivsicherung geschah -, war keine Resektion mehr möglich. Dies mag die Notwendigkeit engmaschigerer CEA-Verlaufskontrollen, etwa in zweimonatigen Abständen, wie von Staab (56) vorgeschlagen, unterstreichen, um zum frühest möglichen Zeitpunkt, an dem gegebenenfalls noch Operabilität besteht, eingreifen zu können. Die zu langen Untersuchungsabstände (größtenteils organisatorisch bedingt) sind wohl auch ein Grund dafür, daß sich in unserer Studie durch flach ansteigende CEA-Verläufe in keinem Fall eine Vorwarnzeit ergab.

Bei Patienten mit allmählich ansteigenden CEA-Überwachungskurven, die nach unterschiedlicher Dauer plötzlich in einen steilen Verlauf übergingen, wurden später in allen Fällen Lebermetastasen gesichert, manchmal verbunden mit einem lokalen Rezidiv. Offensichtlich markiert der Knick in der Kurve den Zeitpunkt einer stärkeren Tumordissemination, wobei der Tumor möglicherweise aus der immunologischen Kontrolle gerät. Bemerkenswert ist auch, daß einige palliativ operierte Patienten mit intraoperativ gesicherten Lebermetastasen monatelang nur flache CEA-Anstiege erkennen ließen. Somit kann nach unserer Ansicht, im gewissen Widerspruch zu Staab

et al. (55) von dieser Verlaufsform nicht mit Sicherheit auf ein nur lokales Rezidiv oder lokal begrenzte Metastasierung im Bereich des Primärtumors geschlossen werden.

Vergleichsweise flache CEA-Verlaufskurven, ähnlich dem von Staab beschriebenen Verlaufsmuster, konstatierten wir bei zwei palliativ operierten Patienten mit peritonealen Implantationsmetastasen.

6.4.3. Gleichbleibend niedrige oder im unteren Konzentrationsbereich schwankende CEA-Werte

Während des gesamten postoperativen Verlaufs gleichbleibend niedrige oder im unteren Konzentrationsbereich schwankende CEA-Werte fanden sich in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Berichten (6,19,21,22,25,34,53,54,59,64) hauptsächlich bei nach klinischem Ermessen rezidivfreien Patienten. Doch darf ein solcher Verlauf nicht darüber hinwegtäuschen, daß ein kleiner Teil der Patienten objektiv sicherlich noch Tumorreste in sich trägt.

Gerade lokal begrenzte intraluminale Rezidive kündigen sich durch den CEA-Verlauf oft nicht an. Dies traf auch bei einer Patientin zu, deren Plasma-CEA-Konzentration präoperativ stark erhöht war (Fall 4). Sogar ausgedehnt infiltrierende

Rezidive und Fernmetastasen zeigten in manchen Fällen einen "stummen" CEA-Verlauf. Dies steht im Einklang mit Literaturangaben (9,35,59), denen zufolge etwa 10 - 33% der CEA-Überwachungskurven von Rezidivpatienten falsch negativ verlaufen.

Der Grund hierfür könnte darin liegen, daß eben nicht alle Karzinome CEA in ausreichender, d. h. meßbarer Menge produzieren. Falls präoperativ erhöhte CEA-Werte vorgelegen haben, könnte eine postoperativ eingetretene Entdifferenzierung der verbliebenen Tumorzellen einen CEA-Nachweis verhindern (33). Von entscheidender Bedeutung aber dürfte die Quantität der CEA-produzierenden Tumorzellen und deren Blutversorgung, also die Größe und Vaskularisation des Rezidivtumors sein (47), was auch die Untersuchungen zur Primärdiagnose gastrointestinaler Karzinome bestätigen (3).

Damit vor allem die prognostisch günstigen kleinen intraluminalen Rezidive nicht übersehen werden, darf die CEA-Konzentration nicht als einziger Verlaufsparameter in der Tumornachsorge verwendet werden. Wenn die bewährten klinischen Untersuchungsmethoden wie Endoskopie, Röntgen, Laborparameter, Ultraschall und Szintigraphie mit einer serienmäßigen CEA-Bestimmung verbunden werden, kann damit sicher die Rezidiv-Trefferquote beträchtlich erhöht werden. Dies belegen Untersuchungen von Mac Cartney et al. für die kombinierte Anwendung des CEA-Tests mit der Röntgenuntersuchung des

Darmes (37) oder mit der Leberszintigraphie (38). Ein entscheidender Faktor für die potentielle Anwendung des CEA ist jedoch die Entwicklung von Antiseren, die spezifisch für die t u m o r s p e z i f i s c h e n Antigendeterminanten des CEA-Moleküls sind.

6.5. PRAKTISCHE ANWENDBARKEIT DES CEA - TESTS

Die Verlaufskontrolle mit Hilfe der Plasma-CEA-Bestimmung ist im Gegensatz zu den invasiveren Untersuchungsmethoden wie Röntgen des Magen-Darm-Kanals oder des Skelettsystems, Endoskopie und Szintigraphie ein für den Patienten wenig belastendes Verfahren, da nur regelmäßige Blutabnahmen erforderlich sind. Diese können bei jeder Kontrolluntersuchung, auch außerhalb der Klinik, vorgenommen werden. Eine ausreichende Kooperation zwischen behandelndem Arzt und Bestimmungslabor vorausgesetzt, bietet die postoperative CEA-Verlaufskontrolle mit den deutlich gemachten Einschränkungen eine wertvolle diagnostische Bereicherung für die Tumornachsorge.

7. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die klinische Relevanz des Plasma-CEA bei der Beurteilung von Prognose und Therapieerfolg nach Tumorresektion sowie bei der Erfassung von Tumorrezidiv oder Fernmetastasierung wurde an 101 Patienten mit Karzinom des Magens oder Dickdarms untersucht.

Patienten mit erhöhtem präoperativen CEA-Wert waren stärker rezidivgefährdet, ein niedriger präoperativer Plasma-CEA-Spiegel schloß jedoch im Einzelfall die Entwicklung eines Tumorrezidivs nicht aus.

Bei der unmittelbar postoperativen Verlaufskontrolle wurde bei kurativen Operationen eine Normalisierung präoperativ erhöhter CEA-Werte innerhalb der ersten zehn Wochen beobachtet. Ein Ansteigen der CEA-Werte oder Ausbleiben der Normalisierung fand sich bei palliativ operierten Patienten und zeigte bei prospektiv kurativ operierten Patienten frühzeitig das Zurückbleiben von Tumormassen an.

Bei der postoperativen Langzeitverlaufskontrolle, in der 54 potentiell kurativ und 13 palliativ an einem Magen- oder Dickdarmkarzinom operierte Patienten mit serienmäßigen CEA-Bestimmungen maximal 38 Monate lang überwacht wurden, erwies sich die Plasma-CEA-Konzentration in vielen,

jedoch nicht allen Fällen als wertvolles diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung von Fernmetastasierung, vor allem in die Leber, sowie zur Erkennung von deutlich infiltrativ wachsenden Tumorrezidiven.

Ein Ansteigen der CEA-Titer wurde null bis elf Monate vor, aber einmal auch erst sieben Monate nach der klinischen Diagnose von Lebermetastasen beobachtet. Von den lokalen Rezidiven kündigten sich nur ausgeprägt infiltrierende, meistens nicht mehr resezierbare Tumore durch erhöhte Plasma-CEA-Spiegel an, wohingegen alle drei intraluminalen oder lokal begrenzten Rezidive im CEA-Test "stumm" waren, selbst wenn der präoperative Wert erhöht war.

8. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 Amer. Cancer Society:
71 cancer facts and figures

2 Auer, I. O., L. Münch:
Die Aussagekraft der Plasma-Konzentration des karzino-embryonalen Antigens (CEA) bei Erstdiagnose sowie Verlaufskontrolle behandelter gastrointestinaler Malignome.
Verhdlg. Dtsch. Ges. inn. Med. 82 (1976) 1016

3 Auer, I. O., L. Münch, J. Epping, L. Schmid:
Die klinische Aussagekraft der Plasmakonzentration des karzino-embryonalen Antigens (CEA) bei der Erstdiagnose von Malignomen des Verdauungstraktes.
Z. Gastroenterol., 15 (1977) 491

4 Booth, S. N., J. P. King, J. C. Leonard, P. W. Dykes:
Serum carcino-embryonic antigen in clinical disorders.
Gut 14 (1973) 794

5 Deutsche Gesellschaft für Chirurgie:
Praxis der Krebsbehandlung in der Chirurgie:
3. Der Magenkrebs. Verlegerbeilage zu Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.
Heft 1 (1977) K 3

6 Dhar, P., T. Moore, N. Zamcheck, H. Z. Kupchik:
Carcino-embryonic antigen (CEA) in colonic cancer.
J. Amer. Med. Ass. 221 (1972) 31

7 Dick, W.:
Carcinomrezidivoperationen.
Vortr. aus der prakt. Chir.
H. 49. Stuttgart: Enke 1958

8 Dukes, C. E., H. J.R. Bussey:
The spread of rectal cancer and its effect on prognosis.
Brit. J. Cancer 12 (1975) 309

9 Dykes, P. W., J. King:
Progress report: Carcino-embryonic antigen.
Gut 13 (1972) 1000

10 Flanagan, L., jr., J. H. Foster:
Hepatic Resection for Metastatic Cancer.
American Journal of Surgery 113 (1967) 551

11 Freedman, S. O.:
Carcino-embryonic antigen: current clinical applications.
J. All. Clin. Immunol. 50 (1972) 348

12 Gold, P., S. O. Freedman:
Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques.
J. exp. Med. 121 (1965) 439

13 Gold, P., S. O. Freedman:
Specific carcino-embryonic antigens of the human digestive system.
J. exp. Med. 122 (1965) 467

14 Gold, P., M. Gold, S. O. Freedman:
Cellular location of carcino-embryonic antigens of the human digestive system.
Cancer Res. 28 (1968) 1331

15 Gold, P., J. Krupey, H. Ansari:
Position of the carcino-embryonic antigen of the human digestive system in ultrastructure of tumor cell surface.
J. nat. Cancer inst. 45 (1970) 219

16 Hansen, H. J., K. P. Lance, J. Krupey:
Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcino-embryonic antigen using zirconyl phosphate gel.
Clin. Res. 19 (1971) 143

17 Hansen, H. J., J. J. Snyder, E. Miller, L. R. Hines, J. J. Burns:
Carcino-embryonic antigen (CEA) assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer.
Human Pathol. 5 (1974) 139

18 Hasler, E., A. Spengler, R. Berchtold, K. W. Brunner, A. de Weck:
CEA-Test und andere immunologische Untersuchungen als Verlaufskontrollen bei Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes.
Schweiz. med. Wschr. 107 (1977) 1683

19 Herrera, M. A., T. M. Chu, E. D. Holyoke:
Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma.
Ann. Surg. 183 (1976) 5

20 Hindo, W. A.:
Patterns of recurrent and metastatic carcinoma of the colon and rectum treated with radiation.
Dis. Colon. Rect. 15 (1972) 436

21 Holyoke, E. D., G. Reynoso, T. M. Chu:
Carcino-embryonic antigen (CEA) in patients with carcinoma of the digestive tract.
Ann. Surg 176 (1972) 559

22 Holyoke, E. D., T. M. Chu, G. P. Murphy:
CEA as a monitor of gastrointestinal malignancy.
Cancer (Philad.) 35 (1975) 830

23 Kempf, P., C. P. Ehlert:
Der Zweit- und Mehrfacheingriff beim Coloncarcinom.
Langenbecks Arch. Chir. 342 (1976) 237

24 Kleinman, M. S., M. D. Turner:
Radioimmunoassay of carcino-embryonic antigen in serum of normal subjects and patients with colonic carcinoma.
Gut 13 (1972) 390

25 Kleist, S. v., P. Burtin:
Localisation cellulaire d'un antigène embryonnaire de tumeurs coliques humaines.
Int. J. Cancer 4 (1969) 874

26 Kleist, S. v.:
Carcino-embryonic antigen (CEA). Immunochemical and immunohistological study.
Bull. Ass. franc. Cancer 60 (1973) 393

27 Laurence, D. J. R., U. Stevens, R. Bettelheim, D. Darcy, C. Leese, C. Turberville, P. Alexander, E. W. Johns, A. M. Neville:

Role of plasma carcino-embryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma. Brit. Med. J. III (1972)605

28 Livingstone, A. S., L.G. Hampson, J. Shuster, P. Gold, E. J. Hinckey:
Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal carcinoma. Current status.
Arch. Surg. 109 (1974) 259

29 Lo Gerfo, P., J. Krupey, H. J. Hansen:
Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia.
New Engl. J. Med. 285 (1971) 138

30 Lo Gerfo, P., F. Lo Gerfo, F. Herter, H. G. Barker, H. J. Hansen:
Tumor-associated antigen in patients with carcinoma of the colon.
Amer. J. Surg. 123 (1972) 127

31 Lo Gerfo, P., F. P. Herter:
Carcino-embryonic antigen and prognosis in patients with colon cancer.
Ann. Surg. 181 (1975) 81

32 Luporini, G., F. Mangiarotti, P. Fraschini, R. Labianca, G. C. Tassi, A. de Barbieri: Correlation between clinical course and CEA levels during chemotherapy. Bollist Sieroter Milan 55 (1976) 530

33 Mach, J. P., G. Pusztaszeri, M. Dysli, F. Kapp, B. Bierens, De Haan, R. M. Loosly, P. Grob, H. Isliker: Dosage radioimmunologique de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) dans le plasma de malades atteints de carcinomes. Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) 365

34 Mach, J. P., P. Jaeger, M. M. Berthelot, C. H. Ruegsegger, R. M. Loosli, J. Pettavel: Detection of recurrence of largebowel carcinoma by radioimmunoassay of circulating carcino-embryonic antigen (CEA). Lancet 1974/II, 535

35 Mac Kay, A. M., S. Patel, S. Carter, U. Stevens, D. J. R. Laurence, E. H. Cooper, A. M. Neville: Role of serial plasma CEA assays in detection of recurrent and metastatic colorectal carcinomas. Br. Med. J. 4 (1974) 382

36 Martin, E. W., K. K. James, P. E. Hurtubise, P. Catalano, J. P. Minton:
The use of CEA as an early indicator for gastrointestinal tumor recurrence and second-look procedures.
Cancer 39 (1977) 440

37 McCartney, W. H., P. B. Hoffer:
The value of carcinoembryonic antigen (CEA) as an adjunct to the radiological colon examination in the diagnosis of malignancy.
Radiology 110 (1974) 325

38 McCartney, W. H., P. B. Hoffer:
Carcinoembryonic antigen assay in hepatic metastasis detection.
J. Amer. Med. Ass. 236 (1976) 1023

39 Miller, A. B.:
A joint national cancer institute of Canada/American cancer society investigation. A collaborative study of a test for carcinoembryonic antigen (CEA) in the sera of patients with carcinoma of the colon and rectum.
Canad. med. Ass. J. 107 (1972) 25

40 Moore, T. L., H. Z. Kupchik, N. Marcon, N. Zamchek:
Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders.
Amer. J. dig. Dis. 16 (1971) 1

41 Mulcare, R., P. Lo Gerfo:
Tumor associated antigen in the chemotherapy of solid tumors.
J. Surg. Oncol. 4 (1972) 407

42 Neville, A., D. J. Lawrence:
Report of the workshop on the carcinoembryonic antigen (CEA): The present position and proposals for future investigation.
Int. J. Canc. 14 (1974) 1

43 Ott, G.:
Nachsorge operierter Krebspatienten- eine interdisziplinäre Aufgabe.
Langenbecks Arch. Chir. 342 (1976) 201

44 Pichlmayr, R., D. Büttner:
Reintervention bei Carcinomen von Oesophagus, Cardia und Magen.
Langenbecks Arch. Chir. 342 (1976) 227

45 Polk, H. C.:
Recurrent colorectal carcinoma: Detection, treatment and other considerations.
Surgery 69 (1971) 9

46 Ravry, M., K. R. McIntire, C. G. Moertel, T. A. Waldman, A. J. Schutt, V. L. Go: Carcino-embryonic antigen and alphafetoprotein in the diagnosis of gastric and colonic cancer. A comparative clinical evaluation. J. Nat. Canc. Inst. 52 (1974) 1019

47 Rieger, A., B. Wahren: CEA levels at recurrence and metastases; importance for detecting secondary disease. Scand. J. Gastroent. 10 (1975) 869

48 Rosai, J., T. W. Tiliack, V. T. Marchesi: Membrane antigens of human colonic carcinoma and non-tumoral colonic mucosa: results obtained with a new isolation method. Int. J. Cancer 10 (1972) 357

49 Schmid, E.: Karzinom und Rezidivkarzinom im operierten Magen. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 54 (1978) 126

50 Scudamore, H. H.: Value of periodic medical examinations following operation for carcinoma of the colon and rectum. Proc. Mayo Clin. 35 (1960) 258

51 Shindo, K.:
Recurrence of carcinoma of the large intestine.
Amer. J. Proctol. 25 (1974) 80

52 Skarin, A. T., R. Delwiche, N. Zamchek, J. J. Lokich, E. Frei:
Carcinoembryonic antigen - clinical correlation with chemotherapy for metastatic gastrointestinal cancer.
Cancer 33 (1974) 1239

53 Sorokin, J. J., P. H. Sugarbaker, N. Zamchek, M. Pisick, H. Z. Kupchik, F. D. Moore:
Serial carcinoembryonic antigen assays.
J. Amer. Med. Ass. 228 (1974) 49

54 Staab, H. J., F. A. Anderer, E. Stumpf, R. Fischer:
Carcino-embryonales Antigen (CEA).
Deutsche Medizinische Wochenschrift 102 (1977) 1083

55 Staab, H. J., F. A. Anderer, E. Stumpf, R. Fischer:
CEA follow-up and selection of patients for second-look operation in management of gastrointestinal carcinoma.
J. Surg. Oncol. 10 (1978) 273

56 Staab, H. J., F. A. Anderer, E. Stumpf, R. Fischer:
Slope analysis of the postoperative CEA time course and its possible application as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal cancer.
The American Journal of Surgery 136 (1978) 322

57 Statistisches Bundesamt Wiesbaden:
Fachserie 12, Gesundheitswesen, Reihe 4.
Sterbefälle 1976 nach Todesursachen
Kohlhammer Verlag Mainz 1978

58 Stock, W., I. Thielemann-Jonen, H. Stöwe, H. Pichlmaier:
Praxis der Nachsorge beim operierten Krebspatienten.
Deutsches Ärzteblatt 7 (1979) 429

59 Sugarbaker, P. H., A. T. Skarin, N. Zamchek:
Patterns of serial CEA assays and their clinical use in management of colorectal cancer.
Journal of Surgical Oncology 8 (1976) 523

60 Tappeiner, G., H. Denk, R. Eckerstorfer, J. H. Holzner:
Vergleichende Untersuchungen über Auftreten und Lokalisation des carcinoembryonalen Antigens (CEA) und eines normalen perchlorsäureextrahierbaren Dickdarmschleimhautantigens (NC) in Carcinomen und Polypen des Dickdarms.
Virchows Arch. Abt. A 360 (1973) 129

61 Thomson, D. M. P., J. Krupey, S. O. Freedman, P. Gold:
The radioimmunoassay of circulation carcinoembryonic antigen of the human digestive system.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 64 (1969) 161

62 Vider, M., R. Kashmiri, W. R. Meeker, B. Moses, Y. Yaruyama:
Carcinoembryonic antigen (CEA) monitoring in the management of radiotherapeutic and chemotherapeutic patients.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 124 (1975) 630

63 Wanger, F.:
Zum Problem der partiellen Hepatektomie bei Lebermetastasen.
Helv. chir. Acta 41 (1974) 733

64 Wood, C. B., R. Burt, J. G. Ratliffe, A. J. H. Malcolm, L. H. Blumgart:
Serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in patients with colorectal cancer after surgery.
In: Proc. 24th Coll. protides of the biol. Fluids. (Edt. H. Peeters) 24 (1976) 465

65 Zamchek, N., T. L. Moore, D. Dhar, H. Kupchik:
Immunological diagnosis and prognosis of human digestive tract cancer.
N. Engl. J. Med. 286 (1972) 83

66 Zukschwerdt, L., T. O. Lindenschmidt:
Magen-Duodenum.
In: O. Diepold, A. Junghans und L. Zukschwerdt:
Klinische Chirurgie für die Praxis, Band III.
Stuttgart: Thieme 1962

Mit Genehmigung des Dekanats wurden Teile dieser Dissertation bereits in der Wochenschrift "Medizinische Klinik" veröffentlicht:

Auer, I. O., L. Schmid, B. Hoecht, G. Kaufner, R. Leclercq:
Klinische Wertigkeit der Plasmakonzentration des karzinoembryonalen Antigens bei der postoperativen Verlaufskontrolle von Karzinomen des Verdauungstraktes.
Med. Klin. 72 (1977) 934

Herrn Privatdozent Dr. med. I. O. Auer möchte ich an dieser Stelle sehr herzlich danken für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und vor allem für die ständige Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. A. Kühn, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und für die Übernahme des Korreferates.

Ferner möchte ich meiner Frau danken, die für mich in unermüdlichem Einsatz die Schreibarbeiten erledigte.

L E B E N S L A U F

Am 16. April 1951 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Ludwig Schmid und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Geßner, in Eichstätt geboren. Von September 1957 bis Juli 1961 besuchte ich hier die Knabenvolkschule, anschließend das Willibald-Gymnasium (humanistischer Zweig), wo ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Wintersemester 1970/71 an studierte ich Medizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im März 1972, die ärztliche Vorprüfung im April 1974. Mit der Bearbeitung der vorliegenden Dissertation begann ich im November 1975. Nach dem Sommersemester 1977 legte ich in Würzburg das medizinische Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistent arbeitete ich von März bis August 1978 im Kreiskrankenhaus Kitzingen (Innere Medizin) und von November 1978 bis April 1979 im Kreiskrankenhaus Bopfingen (Chirurgie). Am 22. Mai 1979 erhielt ich die ärztliche Approbation.

Seit dem 27. Oktober 1978 bin ich mit der Rechtsreferendarin Birgit Götzinger-Schmid verheiratet.

Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt an der Anästhesieabteilung des Kreiskrankenhauses Landshut tätig.

Ludwig Schmid

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80